FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 4

L'INDIUM

CONTRIBUTION A SON ÉTUDE CHIMIQUE ET TOXICOLOGIQUE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 30 Mai 1944

PAR

René MERLAND

PHARMACIEN DES TROUPES COLONIALES
LICENCIÉ ÈS SCIENCES
CROIX DE GUERRE

Né le 5 Janvier 1916, à Hanoï (Tonkin)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR D'ÉTAT EN PHARMACIE

Examinateurs de la Thèse

MM. VIGNOLI — *Président*
MERCIER, SAUTET, DELPHAUT — *Assesseurs*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1944

ERLAND (René)

'Indium. Contribution
de chimique
'ordeaux, i
In-8°, V

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N°

L'INDIUM

CONTRIBUTION A SON ÉTUDE CHIMIQUE ET TOXICOLOGIQUE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 30 Mai 1944

PAR

René MERLAND

PHARMACIEN DES TROUPES COLONIALES
LICENCIÉ ÈS SCIENCES
CROIX DE GUERRE

Né le 5 Janvier 1916, à Hanoï (Tonkin)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR D'ÉTAT EN PHARMACIE

Examinateurs de la Thèse

MM. VIGNOLI — *Président*
MERCIER, SAUTET, DELPHAUT — *Assesseurs*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1944

PERSONNEL ENSEIGNANT

DE LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL. *Assesseur :* F. MERCIER

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MM. MOITESSIER, CASSOUTE, OLMER, GAUJOUX, COTTE, AUBARET.

Chargé de Cours honoraire : T. TIAN.

Secrétaire : J. COMTE *Bibliothécaire :* M^me^ PEROL

Professeurs

Anatomie	N...
Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	HECKENROTH
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale	MONGES
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstréticale	VAYSSIERE
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	N...
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie Chirurgicale	MOIROUD
Pharmacodynamie et Matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	MORIN
Physique	CHEVALIER
Thérapeutique	POINSO
Professeur sans chaire	POURSINES
Professeur sans chaire	DUBOULOZ
Professeur sans chaire	SAUTET

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Chargés de cours

Clinique dermatologique ..... VIGNE
Hydrologie clinique et thérapeutique ..... PIERI

Agrégés en exercice

MM.	MM.
BERTHIER	R. IMBERT
BALANSARD	PAILLAS
BRAHIC	AUDIER
FIGARELLA	DOR
ARNOUX	RECORDIER
CHOSSON	SALMON
DELPHAUT	

Chargés des fonctions d'agrégé

Chimie médicale ..... DERRIEN
Physiologie ..... DONNET
Physique ..... ROUX

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie descriptive et topographique ..... SALMON
Chimie minérale ..... ARNOUX
Clinique de la tuberculose ..... BERTHIER
Clinique des maladies contagieuses ..... PERIOT
Clinique chirurgicale infantile ..... IMBERT
Clinique stomatologique ..... ACHARD
Clinique gynécologique ..... FIGARELLA
Médecine opératoire ..... DOR
Microbiologie (Pharmacie) ..... BOYER
Neuro-Chirurgie ..... ARNAUD
Obstétrique ..... CHOSSON
Pharmacodynamie (Pharmacie) ..... DELPHAUT
Psychiatrie ..... ALLIEZ
Toxicologie ..... GUILLOT
Chimie organique ..... DUMAZERT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547003_0042

A MA FEMME

A MON FILS, A MA FILLE

A MA MÈRE, A MON PÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MON CAMARADE DE PROMOTION PIERRE DUBOURG

MÉDAILLE MILITAIRE

CROIX DE GUERRE

Mort au Champ d'Honneur, le 9 juin 1940, à Serval (Aisne)

AUX OFFICIERS ET SOLDATS DU 6e R. I.

TUÉS A L'ENNEMI

A MES COMPAGNONS DE CAPTIVITÉ

DE L'OFLAG II-D ET STALAG II-B

A RENÉ BRIGNON

MÉDECIN LIEUTENANT

CROIX DE GUERRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VIGNOLI

PROFESSEUR DE PHARMACIE ET DE TOXICOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LABAT

PROFESSEUR DE TOXICOLOGIE ET HYGIÈNE APPLIQUÉE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX
PHARMACIEN-CHEF DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOLSE

PROFESSEUR DE BOTANIQUE ET DE MATIÈRE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX
DOCTEUR ÈS SCIENCES
PHARMACIEN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MES JUGES

A MONSIEUR LE PHARMACIEN GÉNÉRAL FERRÉ

DU SERVICE DE SANTÉ DES TROUPES COLONIALES

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL MERCIER

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE D'APPLICATION

DU SERVICE DE SANTÉ COLONIAL

A MONSIEUR LE PHARMACIEN COLONEL

DES TROUPES COLONIALES GUICHARD

A MONSIEUR LE PHARMACIEN COMMANDANT

DES TROUPES COLONIALES RIVOALEN

A MES CHEFS ET A MES CAMARADES

DU CORPS DE SANTÉ DES TROUPES COLONIALES

AVANT-PROPOS

S'il est une partie agréable dans la rédaction de ces pages, c'est bien celle où il m'est permis d'exprimer mes remerciements à tous ceux dont l'expérience et les conseils m'ont aidé à mener à bien ce travail.

Ma gratitude va d'abord à M. le Professeur Vignoli, pour la bienveillance avec laquelle il m'a accueilli dans son laboratoire. Il m'a donné le sujet de cette thèse et les moyens de la réaliser.

Je suis heureux de lui exprimer ici ma profonde reconnaissance pour ses directives éclairées et ses encouragements précieux.

Ma gratitude va aussi à M. le Professeur agrégé Delphaut. En toutes circonstances, il a bien voulu montrer de l'intérêt pour ce travail et m'a donné constamment une aide efficace et des conseils précis.

Je remercie M. le Professeur Poursines, qui a bien voulu porter intérêt à l'étude histopathologique des intoxications par l'indium. Il a guidé cette partie de mes recherches.

Que M. le Professeur Sautet veuille bien trouver ici l'expression de mon regret de n'avoir pu réaliser, par suite des circonstances, la partie parasitologique que nous avions primitivement envisagée.

Mes remerciements vont également :

— A M. le Professeur Mercier;

— A M. le Médecin Général Hechenroth;

— A M. le Médecin Colonel Blanc;

— Au Docteur Ollivier, Assistant à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marseille;

— A M. R. Cambar, Assistant à la Faculté des Sciences de Bordeaux;

— Au Centre d'Etudes et de Recherches Scientifiques de l'Ecole d'Application du Service de Santé des Troupes Coloniales;

Enfin, à ma femme, pour l'aide affectueuse qu'elle m'a donnée. Ses traductions minutieuses et claires m'ont considérablement aidé dans la fastidieuse élaboration de la bibliographie.

L'INDIUM

CONTRIBUTION A SON ETUDE CHIMIQUE ET TOXICOLOGIQUE

INTRODUCTION

L'indium ? A vrai dire, il y a un an, ce mot n'évoquait en nous rien d'autre qu'un vague souvenir, un nom perdu dans la classification de MENDELEIEF. Depuis, nous avons appris que nous avions quelque excuse. En effet, il y a dix ans, une solution d'indium fut donnée à deux des plus réputés analystes d'outre-Atlantique. Ni l'un ni l'autre ne surent le reconnaître, le plus précis sut seulement dire que c'était... un élément.

Actuellement encore, parce que métal rare, l'indium est peu connu. L'écorce terrestre n'en contiendrait que x. 10^{-9} p. 100 [5].

A part une communication de LEVADITI à l'Académie des Sciences, la littérature scientifique en langue française est absolument muette à son sujet ces trente dernières années.

Pourtant, c'est en 1863 que REICH et RICHTER [37], qui recherchaient le thallium dans une blende de Freiberg (Saxe), découvrirent à l'examen spectroscopique une raie bleu indigo inconnue, particulièrement nette et intense. Ils entreprirent alors d'isoler l'élément nouveau qui donnait cette raie. Ils le nommèrent indium pour rappeler la couleur spectrale qui l'avait décelé.

Puis l'indium tomba dans un presque complet oubli

jusqu'en 1910. Quelques très rares privilégiés, Allemands ou Américains, qui travaillaient le plus souvent sur moins d'un gramme de métal, donnèrent de temps à autre les résultats de leurs recherches. La première publication qui a trait à l'utilisation de l'indium en thérapeutique est de 1932. On doit reconnaître que les homéopathes, dès 1877, avaient donné une pathogénésie complète de l'indium. Ce n'est pas dans la patrie d'HAHNEMANN que ce travail a été fait, mais en Amérique.

S'il est des maladies qui sont dites « d'avenir », on a tout lieu de penser que l'indium est lui aussi un métal d'avenir.

En 1924, une commande fut faite à l'une des compagnies chimiques les plus importantes de New-York, pour une importante quantité d'indium [9]. Après sept mois de correspondance avec d'autres usines, un gramme de ce métal put être acheté. C'était vraisemblablement la seule quantité disponible dans le monde. L'Amérique avait donc déjà la totalité de l'indium. Maigre stock à vrai dire, puisque de un gramme seulement. Ce gramme fut payé 10 dollars. Le prix était considérablement plus élevé que celui du platine.

En 1932, huit ans après, la même société chimique avait un lingot d'indium pesant plus de 3.000 grammes. Il était estimé à plus de 20.000 dollars. C'est à cette époque que M. le Professeur VIGNOLI a réussi à se procurer péniblement, par la Maison Prolabo, 2 grammes de ce métal. Le gramme revenait alors en France à 265 francs.

Deux ans après, la même quantité d'indium pouvait être acquise pour moins d'un dollar le gramme. Le stock mondial s'était élevé à plus de deux millions de grammes en dix ans, alors que le prix était dix fois moindre.

Nous ne connaissons pas les chiffres actuels de la production de l'indium; mais tout laisse supposer que son accroissement a continué. En effet, les journaux américains spécialisés portent un intérêt constant à ce métal et un nombre considérable de brevets a été pris dans différents pays.

C'est une coïncidence que l'aluminium et l'indium appartiennent à la même famille chimique, car, en bien des points, l'histoire de leur développement est parallèle [9]. L'aluminium apparaît brusquement dans le monde, en quantité commerciale, à la fin du siècle dernier. Un tiers de siècle plus tard l'exploitation industrielle de l'indium commence. Dans chacun des cas, soixante-dix ans environ se sont écoulés entre l'isolement du métal et son développement. L'un et l'autre ont eu à l'origine à peu près les mêmes problèmes à résoudre par suite du prix élevé qui empêchait toute expérimentation.

Mais, contrairement à l'aluminium qui, on le savait, existait dans la croûte terrestre, l'indium fut à la fois découvert et isolé la même année, une centaine d'années avant d'être isolé réellement par Oersted et par Wohler.

L'analogie chimique avec le zinc est aussi très étroite, et tout le long de ce travail, nous nous sommes efforcé de faire appel aux propriétés de l'indium qui se retrouvent soit dans le zinc, soit dans l'aluminium.

Dans une première partie de ce travail, nous avons passé en revue les modes de préparation, les propriétés et les usages de l'indium.

Dans une seconde partie, nous avons étudié le dosage de l'indium sous l'angle de la microanalyse et avons mis au point trois nouvelles méthodes. Puis nous avons abordé l'étude de la séparation de l'indium des autres métaux.

Dans une troisième partie, nous avons déterminé la toxicité de l'indium, comparativement à celle du zinc et de l'aluminium, sur des animaux à sang froid et sur le Rat blanc.

Enfin, dans une quatrième partie, nous avons étudié l'intoxication expérimentale de la souris blanche par l'indium et précisé son aspect histopathologique.

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS SUR L'INDIUM, SA CARACTÉRISATION MICROCHIMIQUE.

CHAPITRE PREMIER

Minerais à indium. Extraction.

C'est surtout dans les minerais de zinc, en particulier dans les blendes, que la présence de l'indium est la plus constante.

Del Campo et Cerdan [6], à la suite de recherches systématiques sur soixante-huit échantillons de blendes, ont dans trente-sept d'entre eux trouvé spectrographiquement la raie bleu indigo caractéristique.

Urbain [44], dans un travail du même ordre qui portait sur soixante-quatre échantillons d'origines les plus diverses, a reconnu l'indium principalement lorsque la blende contenait peu ou pas de germanium.

La proportion d'indium n'est d'ailleurs pas constante dans un gisement donné.

Reich et Richter indiquent pour la blende de Freiberg des teneurs de 0,1, puis 0,04, puis 0,025 p. 100.

On voit la grande différence qui existe dans la teneur de

ces trois échantillons, même en ne tenant compte que de la troisième décimale, car il fut donné à une époque où les méthodes analytiques connues permettent de dire qu'il est pour le moins osé.

Plus récemment, MURRAY fit la même constatation. Il prospecta méthodiquement une région du Mid-Western aux Etats-Unis. Tous les examens de minerais prélevés systématiquement se révélèrent négatifs. Un hasard lui fit faire d'autres prélèvements dans un gisement déjà étudié. De l'indium fut décelé dans un échantillon sulfuré complexe qui contenait en outre du plomb, du cuivre et de l'argent et, grâce à de très nombreux prélèvements successifs, une zone de ce gisement fut délimitée où la teneur en indium était suffisante pour que l'exploitation commerciale puisse être entreprise.

Actuellement, 35.000 tonnes de ce minerai ont été extraites. En moyenne, on a trouvé 1,93 once d'indium soit 55 grammes par tonne.

L'indium se rencontre également dans d'autres minerais : dans certaines smithsonites et calamines, dans les minerais de manganèse, d'étain. Dans la cylindrite et la franckeite (qui sont des sulfures de plomb, d'antimoine et d'étain), on en trouve de 0,1 à 1 p. 100 [4]. Les minerais d'étain et de mercure renferment aussi de l'indium; également certains minerais d'argent exmpts d'étain [38], de même que les minerais de wolfram et la chalcopyrite.

Ce sont les minerais américains qui sont les plus riches. Dans la province d'Utah, un dépôt de pegmatite contient de 1 à 2,8 p. 100 d'indium.

Des minerais finlandais et japonais se sont révélés plus riches que la moyenne des minerais d'Europe centrale.

Signalons pour terminer cette revue de la « matière première » de l'indium que ce métal a été également recherché avec succès dans les résidus et les poussières provenant du traitement de minerai de zinc, ainsi il pourrait devenir un sous-produit de l'industrie de lithopone.

Extraction. — Les premières méthodes étaient lentes et de rendement médiocre.

Ainsi Reich et Richter, pour retirer l'indium de la blende, ont donné la technique suivante :

Après grillage du minerai, ce dernier est lavé. Puis on l'attaque par l'acide chlorhydrique et on distille le chlorure de zinc ainsi obtenu. Le chlorure d'indium distille en même temps. On lave ces chlorures avec un peu d'eau pour dissoudre la majeure partie du chlorure de zinc; puis on traite le résidu acide, dissous dans l'eau, par l'hydrogène sulfuré. On élimine ainsi le cuivre, le plomb, le cadmium, etc. On oxyde par l'acide azotique la liqueur filtrée et on la précipite par l'ammoniaque. Le précipité renferme tout l'indium ainsi qu'une quantité considérable d'oxyde de fer et un peu d'oxyde de manganèse et de zinc. Après redissolution de ce précipité dans de l'acide acétique et traitement de la solution par l'hydrogène sulfuré, il précipite sous forme de sulfures : de l'indium et du zinc, un peu de fer et du manganèse. Ces sulfures étant redissous dans de l'acide chlorhydrique, on précipite par l'ammoniaque dont un excès redissout l'hydrate de zinc tandis que l'hydrate d'indium, mélangé d'hydrate ferrique, précipite. Il est nécessaire d'opérer plusieurs fois cette série d'opérations pour débarrasser entièrement l'indium du zinc. Pour lui enlever tout le fer, on opère par précipitation fractionnée à l'aide de l'ammoniaque ou du carbonate de soude.

Winckler [48], après grillage de la blende, lave à froid, ce qui enlève l'indium et le zinc sous forme de sulfates. Cette solution, mise en présence de zinc grenaillé, surtout à chaud, laisse déposer tout l'indium qu'elle renferme, en même temps que le cuivre, le cadmium, etc., dont on opère la séparation par l'hydrogène sulfuré ou par l'ammoniaque.

Pour éliminer au préalable la majeure partie du zinc, certains auteurs conseillent de traiter la blende ou le zinc par une quantité d'acide insuffisante pour obtenir une dissolution totale et de laisser longtemps la liqueur en contact avec le résidu non attaqué. Winckler, opérant ainsi sur 10 kilogrammes de zinc de Freiberg, a obtenu un résidu spongieux de 208 grammes contenant 4,312 g. d'indium.

En bref, tous ces procédés, qui datent de la période héroïque de l'extraction de l'indium, prennent tous comme

matière première le zinc, ses minerais ou les résidus de l'exploitation industrielle de ceux-ci. Les différences entre les modes de traitement sont minimes. On arrive à un mélange d'oxydes de fer et d'indium. Aucun des procédés de séparation des deux métaux ne donne des résultats rigoureux et ils doivent être répétés à plusieurs reprises pour avoir un indium sensiblement pur.

De telles méthodes donnant un rendement infime, l'indium risquait de demeurer un métal rare. Une solution du problème pouvait venir soit par la découverte de minerais beaucoup plus riches en indium que ceux utilisés par les précurseurs, soit par un perfectionnement notable des méthodes de séparation de l'indium et des autres métaux. Chose curieuse, c'est dans cette dernière voie que les chercheurs s'engagèrent d'abord.

Nous verrons dans un chapitre ultérieur le résultat de leurs travaux.

Le problème de l'extraction industrielle de l'indium ne trouva un début de solution qu'en 1932 lorsque Murray, aux Etats-Unis, découvrit le gisement de minerais sulfurés dont il est fait mention plus haut.

On a assez peu de détails sur la métallurgie moderne de l'indium, toutes les techniques étant défendues par des brevets.

En gros, le minerai est broyé, séparé par flottage de la gangue, puis grillé en présence de chlorure de sodium. Le chlorure d'indium et les autres chlorures volatils se dégagent et sont recueillis dans une tour de condensation. Puis l'indium est déplacé par un autre métal. Sidney J. French, qui fait l'apologie de cette industrie naissante, est volontairement discret sur la fin de l'opération.

Une méthode présentée comme plus simple, ne demandant pas l'usage d'une tour de condensation, est également utilisée sur une grande échelle outre-Atlantique. Après grillage, la portion soluble est dissoute dans l'acide sulfurique. Après une élimination grossière des autres métaux,

rappelant la méthode de Reich et Richter, l'indium est recueilli par électrolyse, sous un voltage convenable.

L'indium métallique peut être préparé par réduction de l'oxyde In_2O_3. Le réducteur peut être l'hydrogène, le gaz d'éclairage, le charbon et même le sodium, en opérant sous une couche de chlorure de ce métal.

Mais c'est surtout par électrolyse que l'indium est obtenu sous forme de métal, et cette dernière phase de la métallurgie moderne de l'indium est aussi mal connue que les autres.

CHAPITRE II

Propriétés et usages de l'indium.

A. — PROPRIÉTÉS

Nous ne passerons pas en revue l'ensemble des propriétés tant physiques que chimiques (*) de l'indium, mais nous rappellerons seulement celles qui présentent un intérêt pour l'étude que nous nous sommes efforcé de faire de ce métal.

Dans la classification de MENDELEIEF, l'indium apparaît dans le même groupe que l'aluminium. Il est non loin du zinc et voisin du cadmium.

De cette place découlent ses propriétés essentielles.

L'indium a trois degrés de valence. Ainsi, on connaît un monochlorure qui est rouge, un dichlorure qui est incolore, un trichlorure lui aussi incolore. Mais la forme stable est le trichlorure $InCl_3$, les deux premiers se décomposant au sein de l'eau avec précipitation de métal, pour donner le troisième.

Les principaux sels sont :

Les chlorures. — Entre autres propriétés, signalons que le

(*) Voici quelques constantes :

Poids atomique	114,8
Point de fusion	155° C
Point d'ébullition	1.450° C

Les sels d'indium colorent la flamme en bleu, le spectre du métal présente dans le spectre visible une raie très intense $\lambda_1 = 4.511,5$ A et une plus faible $\lambda_2 = 4.102$ A.

chlorure d'indium a tendance à former avec les chlorures alcalins des sels complexes.

Ainsi on connaît un chlorure de potassium et d'indium Cl_6InK_3, 2 H_2O et un chlorure de coesium et d'indium de formule Cl_5InCs_2.

Le sulfate $(SO_4)_3In_2$ qui, lui aussi, donne facilement des sulfates doubles. Citons l'alun d'indium et de coesium.

L'azotate $(NO_3)_6In_2$, 9 H_2O.

Tous ces sels sont hydrolysables à l'ébullition. Ils se préparent facilement par attaque directe du métal par l'acide. On favorise l'attaque en chauffant au bain-marie.

Les acides organiques, tartrique, acétique, oxalique, donnent également des sels, par attaque non du métal mais de l'hydroxyde.

L'oxyde In_2O_3 est blanc jaunâtre à froid, et rouge brun à chaud.

Porté à l'incandescence il se déshydrate complètement, propriété qui a été utilisée dans la plus ancienne méthode de dosage de l'indium.

Thiel, dont le nom revient fréquemment dans l'étude de l'indium, déclare que In_2O_3, même porté à l'incandescence, retient toujours une petite quantité d'eau et qu'à 950° il y a perte par volatilisation. Moser et Siegmann [32] affirment le contraire.

Surpris par ces opinions divergentes sur une question aussi facilement contrôlable, nous avons porté à l'incandescence de l'hydrate d'indium correspondant à 50 mg. de métal, pendant cinq minutes. Après refroidissement nous avons pesé. Une heure après, il n'y avait aucune augmentation de poids. Nous avons recommencé en laissant à l'incandescence pendant un temps triple. Les résultats restèrent identiques. Ce qui montre que In_2O_3 n'est pas hygroscopique et qu'il n'est pas volatil à haute température.

L'oxyde In_2O_3 est soluble dans l'eau chaude et dans les

acides en donnant des sels blancs de la forme $In_2 \times 6$. Ceux-ci sont solubles dans l'eau. Leurs solutions traitées par les bases alcalines fournissent un hydroxyde $In_2(OH)_6$, soluble dans la potasse et la soude en excès, *mais non pas dans l'ammoniaque*, propriété importante pour la séparation de l'indium et du zinc.

La présence d'acide citrique, mieux d'acide tartrique, empêche la précipitation de l'hydrate; ce qui permet d'amener les solutions d'indium à un pH voisin de 7,2, alors que, sans ces acides, le métal aurait précipité dès pH 6.

Sulfure d'indium. — En solution neutre ou acétique, l'hydrogène sulfuré précipite l'indium sous forme de sulfure In_2S_3 jaune vif, alors que dans les mêmes conditions le zinc donne un sulfure blanc.

Ferrocyanure d'indium. — Le ferrocyanure de potassium en milieu neutre ou légèrement acide précipite l'indium sous forme de ferrocyanure double d'indium et de potassium lorsque le réactif précipitant est en léger excès.

La formule est $[Fe(CN)_6]_4In_5K$ [3].

Le ferrocyanure double de potassium et de zinc (qui a le même aspect), a pour formule $[Fe(CN)_6]_2K_2Zn_3$.

Nous voyons, par ces deux formules, que quatre molécules de ferrocyanure précipitent 5 In (soit 574 g.) et seulement 6 Zn (soit 392,4 g.).

Nous verrons l'importance de ces ferrocyanures.

B. — USAGES INDUSTRIELS DE L'INDIUM.

Comme jusqu'en 1934, la production de l'indium était insignifiante, l'emploi pratique du métal ne s'est posé que depuis, et encore faut-il remarquer que les essais d'utilisation commerciale n'ont été faits que par les maisons qui le produisent.

L'indium fond à 155° C, mais additionné à certains

métaux il peut donner des alliages à point de fusion très bas. Ainsi le métal de Lipowitz (alliage de bismuth, de plomb, d'étain et de cadmium) auquel on ajoute 18,1 p. 100 d'indium donne un alliage fondant à 47° C [10].

Comme le cours actuel de l'indium est encore élevé, le domaine d'application de ces nouveaux alliages se trouve limité au cas où le prix ne joue pas un rôle capital ou lorsque l'alliage est récupérable : reproduction de bijoux en orfèvrerie (ces alliages donnent des empreintes très fines), immobilisation d'un membre brisé en chirurgie, en l'entourant d'un bandage trempé dans le métal fondu. On enlèvera sans peine ce bandage en l'arrosant d'eau chaude. Ces alliages peuvent également servir dans les installations de détection automatique d'incendie.

L'indium donne avec l'argent des alliages légers et résistants. C'est ce qui l'a fait employer aux Etats-Unis dans la prothèse dentaire en remplacement de l'or plus lourd et plus coûteux [14].

L'indium peut encore servir à la formation sur l'argent de couches susceptibles de le protéger contre le ternissement [36].

Son emploi pour stabiliser l'argenture des phares d'automobiles, en empêchant ainsi la diminution de l'efficacité des réflecteurs a été suggéré.

L'usage de l'indium a été prévu dans l'industrie de la radio et de la télévision.

On a également fait des essais pour l'incorporer dans les alliages à base de cadmium qui sont utilisés au revêtement des pièces mécaniques soumises à des températures élevées. Il suffit d'effectuer un très mince dépôt électrolytique d'indium, puis par simple chauffage dans l'huile à 250° C ce dernier diffuse dans le métal donnant à celui-ci une plus grande résistance à l'action corrosive des acides organiques contenus dans les lubrifiants.

Enfin, comme l'indium reste liquide depuis 155° jusqu'à environ 1.450°, et que son coefficient de dilatation est élevé,

son emploi a été préconisé dans les pyromètres pour mesurer les températures élevées.

Nous terminerons cette énumération des usages possibles de l'indium par cette prophétie inattendue de J. French qui pense qu'il n'est pas irraisonnable de nous imaginer un jour sous le signe de la « *monnaie indium* ».

C. — EMPLOI DE L'INDIUM EN THÉRAPEUTIQUE.

En 1931, paraissait le premier mémoire de Levaditi et Lepine [23] sur la possiblité d'employer l'indium en thérapeutique. Ces auteurs étudièrent quarante-cinq éléments sur les quatre-vingt-dix connus et ne trouvèrent qu'un petit nombre seulement doués d'activité dans les spirilloses, la syphilis et les trypanosomiases. Parmi ces dix éléments, ils citèrent l'indium.

L'année suivante, Levaditi, Barbet, Tchakirian et Vaismann [22] montrèrent que l'indium aurait une action préventive et curative dans les trypanosomiases, en faisant une inoculation simultanée de trypanosomes *(Tryp. evansi)* et de tartrate d'indium (dose 1,5 mg.). Les souris restèrent à l'abri de l'infection pendant quinze à seize jours. La stérilisation était complète, car du sang et la rate d'une souris traitée furent inoculés à des souris neuves, lesquelles ne contractèrent pas la trypanosomiase.

Dans une autre série d'essais, l'indium fut administré vingt-quatre à quarante-huit heures après l'inoculation de trypanosomes alors que le sang renfermait d'assez nombreux parasites. Avec une dose de 1,5 mg., ceux-ci disparurent de la circulation générale quarante-huit heures après le traitement. Le sang et la rate d'une souris ainsi traitée furent inoculés à des souris neuves qui ne furent pas contaminées.

Avec le *Trypanosoma brucei*, le *Spirochaeta duttoni*, le *Spirochaeta gallinarum*, aucune action ni préventive, ni curative ne fut constatée.

Dans le cas de la syphilis expérimentale, Levaditi trouva que l'effet thérapeutique de l'indium est manifeste mais inconstant.

Walburn fit sur le cobaye tuberculeux des essais de traitement à l'indium. Ils furent négatifs.

En 1940, dans un important mémoire, Jahuel [16] résuma les connaissances actuelles sur l'emploi de l'indium en thérapeutique et donna le résultat d'un assez grand nombre d'expériences personnelles.

Il utilisa soit le chlorure, soit l'hyposulfite d'indium.

Dans le cas de la syphilis expérimentale, à un lapin ayant des lésions primaires de grande étendue, Jahuel fit une injection de 10 mg. de $InCl_3$ par kilogramme de poids d'animal. Les syphilomes ne regressèrent pas et pendant vingt-trois jours on trouva des spirochètes, en moyenne un jour sur deux.

A un deuxième lapin ayant les mêmes lésions primaires, on fit une injection de $InCl_3$ trois fois plus forte que la précédente et l'animal mourut au bout de sept jours sans que le mal ait régressé.

D'autres expériences furent faites avec l'hyposulfite d'indium et on obtint les mêmes résultats. Les résultats de Jahuel sont donc différents de ceux de Levaditi.

La différence est encore plus marquée dans l'action de l'indium sur les spirochètes à fièvres récurrentes. En employant la même souche que Levaditi, l'auteur allemand constata que l'indium était sans action. Il ajoute néanmoins « que cela ne veut pas dire que les résultats de Levaditi ne puissent être démontrés par suite du fait que des souches de trypanosomes de même espèce, mais provenant d'origines différentes, présentent vis-à-vis des médicaments des comportements variables ».

Notre intention était d'étudier l'action possible de l'indium, tant préventive que curative, sur un spirochète du groupe *Sp. Hispanicum* de Buen, agent causal de la fièvre récurrente libano-syrienne. M. le Professeur Sautet [41]

ayant ramené de Syrie des *Ornithodorus tholozani* qui transmettent ce spirochète, déterminant chez le cobaye une fièvre récurrente typique, nous avons tenté d'infester deux animaux avec ces ornithodores. Nous avons eu la surprise de constater que les ornithodores avaient perdu leur virus. Nous signalons le fait parce qu'il est classique d'admettre que les ornithodores infestés conservent leur virus leur vie durant, qu'ils le transmettent même héréditairement. Or, non seulement des petits issus de ces ornithodores furent également incapables d'infester deux cobayes, mais les parents avaient perdu leur virus avant ou après la ponte.

Quoi qu'il en soit, comme il nous a été impossible de nous procurer une autre souche de spirochètes, nous avons dû renoncer à cette expérimentation.

CHAPITRE III

RÉACTIONS DE CARACTÉRISATION DE L'INDIUM

Nous avons vu qu'en milieu neutre ou acétique, l'indium précipite par l'hydrogène sulfuré. Le précipité formé est jaune franc, soluble dans les acides minéraux dilués. Un milligramme dans la prise d'essai donne nettement la réaction.

A la même concentration, l'ammoniaque donne un hydroxyde insoluble dans un excès de réactif.

Quelques auteurs ont essayé, en dehors de ces deux propriétés simples, de donner une méthode de caractérisation de l'indium, le plus souvent par une technique de microcristallisation.

Le mercurisulfocyanure d'ammonium donne avec le zinc un complexe blanc, insoluble : $Hg(SCN)_4Zn$. Mais cette réaction n'est pas spécifique.

En effet, l'anion $[(SCN)_4Hg--$ donne aussi avec les cations cobalteux et cuivrique des précipités de mercurisulfocyanates correspondants, le premier bleu, le second vert.

Montequi a fait du composé de mercurisulfocyanure foncé, obtenu par l'addition de mercurisulfocyanure d'ammonium à un mélange de sels cuivrique et zincique, une microcaractérisation du zinc [30].

M^lle^ Boirie [2] a étudié le mercurisulfocyanate de cobalt et de zinc; elle en a fait un critère du zinc.

Nous avons pensé que l'indium pourrait, lui aussi,

donner un complexe insoluble, avec le mercurisulfocyanure d'ammonium en présence de cuivre ou de cobalt.

La couleur et la forme cristalline auraient pu être un des éléments de caractérisation.

Il n'en est rien. Nous avons fait des essais en faisant varier systématiquement la concentration des anions et des cations en présence. Nous n'avons jamais obtenu de précipité, ce qui confirme la spécificité des réactions précédentes, qui certes furent vérifiées avec de nombreux métaux, mais pas encore avec l'indium.

Signalons la réaction de Martini [26] qui obtient, par addition de sulfate d'urotropine et de sulfocyanure d'ammonium en solution, un complexe non ionisé, avec différents métaux dont le fer, le zinc et l'indium. La forme cristalline permet de les différencier.

Putnam et Roberts [35] ont utilisé la formation de chlorure double avec le cœsium pour caractériser en minéralogie l'indium.

> Leur technique est simple.
>
> Sur une lame porte-objet, on met une goutte de sel d'indium. On ajoute une goutte d'HCl 5 N, et au centre de la goutte un cristal de chlorure de cœsium. Il apparaît immédiatement un précipité cristallin pour une concentration égale ou supérieure à 1/10 mg. d'indium dans la prise d'essai.

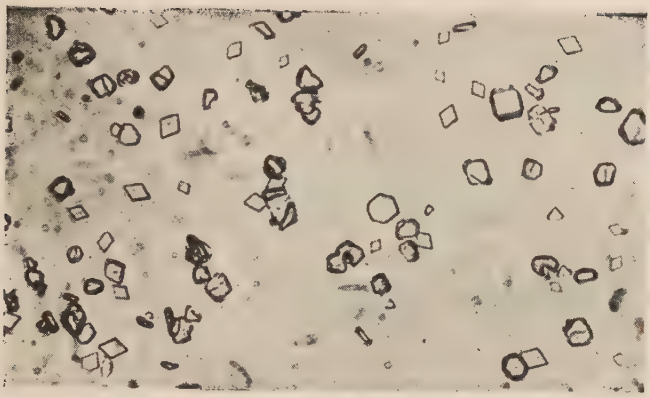
La forme cristalline est donnée par les auteurs comme caractéristique.

Nous avons essayé la même réaction avec le zinc.

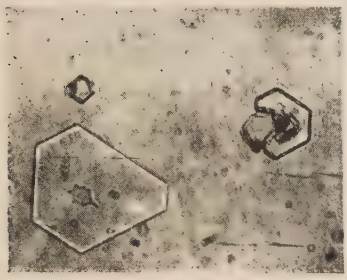
Nous avons obtenu des cristaux dont la forme cristalline est souvent très voisine de celle donnée par l'indium (planche I : A, B, C pour l'indium, d'une part; D, E pour le zinc, d'autre part). Aussi, une distinction du zinc de l'indium sur cette réaction nous semble aléatoire.

Enfin, Pietsch et Roman [34] donnent une réaction extrêmement sensible de l'indium (0,0007 mg. d'indium par centimètre cube). Ils opèrent en présence de chlorure d'ammonium ou d'éthylamine et ils ajoutent de la quinali-

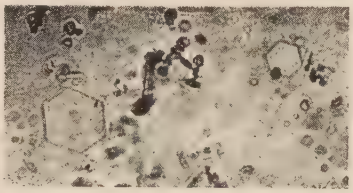
PLANCHE I



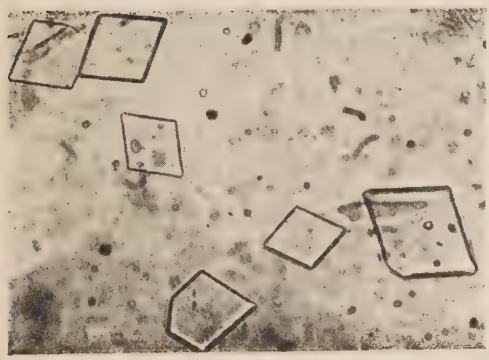
A. — Forme cristalline la plus courante dans les solutions très diluées d'indium. Plaques hexagonales, mais surtout très nombreux losanges.



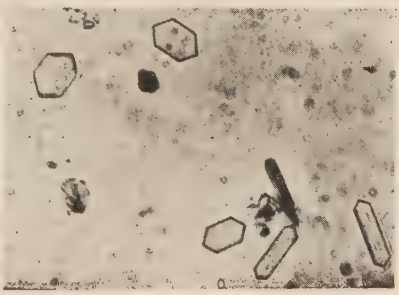
B



C



D



E

(× 500)

Nous devons ces microphotographies à M. Pelissier, docteur ès sciences, Qu'il veuille bien trouver ici nos remerciements.

zarine, en solution ammoniacale. L'indium donne un fin précipité violet qu'une installation lumineuse particulière permet de bien déceler.

Malheureusement, cette réaction présente peu d'intérêt parce que non spécifique : le sodium, le potassium, l'aluminium, le zinc, etc. donnent également une réaction positive.

Komarowsky et Polnektoff [20] modifient un peu la réaction précédente. Le but est de former une laque d'indium avec l'alizarine ou la quinalizarine. Les auteurs insistent sur la non spécificité de cette réaction.

Opérant suivant leur technique, nous avons vérifié que la laque obtenue avec le zinc était à peu près semblable à celle de l'indium.

Tout ceci nous a mené à penser qu'en l'absence de réaction vraiment spécifique de l'indium, le meilleur critère de caractérisation réside, même à l'échelle microanalytique, en la simultanéité des deux réactions suivantes :

Formation par un courant d'hydrogène sulfuré, en milieu acétique, d'un sulfure jaune rappelant le sulfure de cadmium;

Précipitation d'hydrate d'indium blanc par l'ammoniaque, lequel précipité est *insoluble en un excès de réactif.*

DEUXIÈME PARTIE

MICROANALYSE DE L'INDIUM.

CHAPITRE PREMIER

Trois nouvelles méthodes de microdosage du zinc.

Nous devons une explication au titre de ce chapitre, car parler brusquement de microdosage du zinc dans un travail sur l'indium surprend.

Nous avons dit ailleurs que nous n'avions eu que 2 grammes d'indium pour faire nos recherches; aussi, nous nous sommes efforcé au maximum d'économiser notre métal tout le cours de nos expériences. Un moyen s'offrait à nous de travailler à sa microanalyse sans en dépenser, quel que soit le nombre des essais préliminaires. Ce moyen, nous l'avons exploité au maximum. Il consiste à se servir du fait que zinc et indium donnent, nous l'avons vu, en milieu neutre ou légèrement acide, des ferrocyanures pratiquement insolubles dans un excès de réactif précipitant, lorsque cet excès n'est pas trop important. Aussi, nous nous sommes efforcé de rechercher des techniques nouvelles de microdosage du zinc, en utilisant le ferrocyanure de potassium.

Par la suite, il fut facile de transposer à l'indium en opérant quelques modifications de détail.

Nous avons donc été amené à étudier la microanalyse du zinc.

Il est assez surprenant que le zinc qui a fait l'objet d'un grand nombre de dosages soit encore un métal dont la microanalyse est assez succincte.

Nous n'allons pas refaire ici la bibliographie complète de cette question [45]. Nous rappellerons seulement les quelques méthodes volumétriques utilisant le ferrocyanure et le ferricyanure de potassium.

A. — MÉTHODES AU FERROCYANURE DE POTASSIUM.

Une des plus anciennes méthodes de dosage du zinc est due à Fahlberg. Le zinc est précipité par le ferrocyanure de potassium. Le terme de la réaction est indiqué à la touche par l'azotate d'urane qui donne avec le ferrocyanure une couleur rouge. C'est cette méthode qui, subissant de très nombreuses modifications de détail, surtout quant à la nature de l'indicateur : solution d'urane, nitrate de cobalt, chlorure de platine, diphénylamine, diphénylbenzidine, a inspiré de nombreux auteurs pour l'adapter au microdosage.

Nous citerons : Low [25], Kolthoff [18] et surtout la classique méthode de Giaya [12] dont on ne comprend pas la faveur toujours persistante dont elle jouit, le virage étant extrêmement incertain.

M^lle^ Mousseron [31] précipite le zinc sous forme de ferrocyanure de zinc et de potassium, par action d'une solution en léger excès de ferrocyanure de potassium; le zinc ainsi isolé peut être dosé selon deux procédés :

L'un par la transformation de l'azote de $Fe_2(CN)_{12}K_2Zn_3$ en azote ammoniacal par Kjeldahlisation;

L'autre, par détermination du groupement cyanogène. Pour ce, l'auteur utilise un excès de nitrate d'argent. Une partie de ce nitrate sert à la transformation de ferrocyanure double de zinc en ferrocyanure d'argent; l'excès est déterminé par la méthode de CHARPENTIER-VOLHARD.

A priori, le premier procédé de cet auteur aurait pu être appliqué à l'indium. Deux raisons nous ont fait y renoncer. D'abord, parce que M^lle^ MOUSSERON emploie du nitrate de potassium comme agent de floculation, ce qui ne nous semblait pas indiqué dans une technique se terminant par une Kjeldahlisation. Ensuite, c'est la difficulté de transvaser la totalité du ferrocyanure zinco-potassique du tube à centrifugeuse où il est formé, dans le ballon de Kjeldahl où il est décomposé.

Quant au deuxième procédé, nous n'avons pu l'utiliser pour l'indium, car il ne nous semble pas que la transformation du ferrocyanure d'indium soit réalisée quantitativement par le nitrate d'argent.

M^lle^ BOIRIE [2] précipite le zinc par une solution de ferrocyanure de potassium en excès. Elle titre cet excès en faisant agir une solution de nitrate d'argent également en excès. Ce nouvel excès est déterminé par la méthode de CHARPENTIER-VOLHARD.

A notre connaissance, c'est la seule méthode qui s'attache, non pas à déterminer le moment où la réaction de précipitation du ferrocyanure sur le zinc est terminée, ou à décomposer le ferrocyanure zinco-potassique, mais bien à doser l'excès de ferrocyanure de potassium employé.

Elle semblait donc tout indiquée pour être appliquée à l'indium. Malheureusement, ce n'est qu'une semi-micro-méthode, dont la limite d'utilisation est 5 mg. dans la prise d'essai. Aussi, nous y avons renoncé.

B. — MÉTHODES AU FERRICYANURE DE POTASSIUM.

Dès 1858, Mohr [29] donnait une méthode de dosage du zinc à l'aide de ferricyanure de potassium. Il précipitait le métal à l'état de ferricyanure en solution acétique, recueillait le précipité, puis traitait celui-ci par l'iodure de potassium :

$$4\ [Fe(CN)_6]_2Zn_3 + 8\ IK \rightarrow 4\ [Fe(CN)_6]_2K_2Zn_3 + 4\ I_2.$$

L'iode libéré était traité par l'hyposulfite. Cette méthode fut perfectionnée en opérant avec titrage en retour, c'est-à-dire en précipitant le zinc par un excès de ferricyanure de potassium et en déterminant cet excès par iodométrie. L'inconvénient, c'est que la réaction entre l'iodure et le ferricyanure est réversible.

Lang [21], à la suite de nombreux chercheurs, a déterminé les conditions exactes qu'il fallait respecter pour qu'elle soit quantitative.

Deux réactions entrent en jeu :

$$Fe(CN)_6K_3 + IK \rightarrow Fe(CN)_6K_4 + \tfrac{1}{2}\ I_2.$$

Réaction réversible qui atteint lentement son équilibre. Mais si du zinc se trouve dans le milieu, il s'en empare au fur et à mesure de sa formation. La réaction a lieu instantanément de gauche à droite et de l'iode est libéré en proportion de la quantité de zinc, ce que traduit la réaction globale :

$$2\ Fe(CN)_6K_3 + 2\ IK + 3\ SO_4Zn \rightarrow Fe_2(CN)_{12}K_2Zn_3 + 3\ SO_4K_2 + I_2.$$

Ce procédé fut appliqué à la microanalyse du zinc par Sahyun et Feldkamp [40].

Malheureusement le ferricyanure d'indium n'est pas insoluble; aussi la méthode précédente ne peut être appliquée à ce métal.

C. — RECHERCHES PERSONNELLES. NOUVEAUX MICRODOSAGES DU ZINC.

Principe. — En solution neutre ou légèrement acide, le ferrocyanure de potassium précipite quantitativement le zinc en donnant le ferrocyanure zincopotassique $Fe_2(CN)_{12}K_2Zn_3$ lorsque le ferrocyanure se trouve en excès [46].

La méthode que nous présentons consiste à partir d'une quantité connue et en excès de ferrocyanure de potassium. Une partie du réactif est utilisée pour précipiter le zinc, l'excès est dosé en le précipitant par une solution d'un sel ferrique elle-même en excès. Il se forme du bleu de Prusse que l'on rassemble par centrifugation.

Nous avons été amené à doser l'excès de sel Fe+++ de deux manières différentes :

1° Par iodométrie;

2° Par colorimétrie.

I. — Dosage volumétrique par iodométrie

Les trois réactions intervenant successivement dans le dosage sont :

$$2\ Fe(CN)_6K_4 + 3\ Cl_2Zn \rightarrow Fe_2(CN)_{12}K_2Zn_3 + 6\ ClK$$

$$3\ Fe(CN)_6K_4 + 4\ FeCl_3 \rightarrow [Fe(CN)_6]_3Fe_4 + 12\ ClK$$

$$FeCl_3 + IK \rightleftarrows FeCl_2 + ClK + \tfrac{1}{2}\ I_2.$$

Remarque I :

Les deux premières réactions sont quantitatives. Les précipités formés : ferrocyanure zincopotassique et bleu de Prusse sont insolubles et ne réagissent pas mutuellement dans les limites du temps nécessaire pour le dosage. Ce que nous avons vérifié en opérant d'abord en deux temps :

Premier temps : formation de $Fe_2(CN)_{12}K_2Zn_3$, puis centrifugation et dosage de Fe en excès;

Deuxième temps : après avoir recueilli la solution contenant l'excès de ferrocyanure de potassium, formation de $[Fe(CN)_6]_3Fe_4$, centrifugation et dosage de Fe en excès.

Puis, nous avons opéré en un seul temps, formant le ferrocyanure zincopotassique et le bleu de Prusse dans le même tube à centrifuger. Les résultats trouvés furent identiques.

Remarque II :

La dernière réaction est plus délicate, car elle est réversible. Cette réaction est connue depuis très longtemps, puisqu'elle est à l'origine de l'iodométrie.

Un très grand nombre d'auteurs se sont préoccupés de déterminer dans quelles conditions on doit opérer pour qu'elle soit quantitative. Les uns l'utilisent pour un dosage du fer, les autres pour doser les iodures. Le plus ancien travail à ce sujet remonte à 1858, il est de Mohr. Le dernier en date, à notre connaissance, est de Erber [8], en 1941. Les conclusions de ces auteurs sont extrêmement différentes.

Ainsi Treadwel [43] donne une technique où il précise d'opérer dans de l'eau glacée pendant vingt minutes.

Seubert et ses collaborateurs opèrent à la température ambiante, mais attendent deux jours avant de titrer l'iode libéré.

Rupp et Schirmer affirment que la réaction est terminée au bout d'une heure à la température de la chambre.

Kolthoff [17] opère avec des conditions de concentration et d'acidité différentes de celles des auteurs précédents. Pour lui, en cinq minutes, la réaction est terminée.

Enfin, Erber fixe la température à 60° pendant huit à neuf minutes. Devant ces conclusions si contradictoires, nous avons repris l'étude de cette réaction. *Nous pensons maintenant qu'elle pourrait servir de base à un microdosage du fer.*

Dans le chapitre suivant, nous donnerons le détail de l'étude de cette réaction.

Remarque III :

Le ferrocyanure double de zinc et de potassium, le bleu de Prusse sont plus ou moins colloïdaux. Il est nécessaire, pour avoir une bonne précipitation, d'utiliser un électrolyte.

Mme Mousseron utilise le nitrate de potassium à 5 p. 100, mais il lui faut quand même centrifuger pendant une demi-heure. Nous ne pouvions, dans notre méthode, utiliser un nitrate qui aurait risqué de perturber l'oxydation de l'iodure.

D'après Lang, les meilleures conditions pour la floculation de $Fe_2(CN)_{12}K_2Zn_3$ sont réalisées quand on opère en présence de sels ammoniacaux.

Nous avons essayé un grand nombre d'électrolytes. C'est le chlorure de potassium qui nous a donné les meilleurs résultats.

Il est à remarquer que si le bleu de Prusse se forme dans un milieu où il existe déjà un électrolyte, sa floculation, même après une longue centrifugation, se fera imparfaitement; aussi, on n'ajoutera le chlorure de potassium qu'après avoir mis le Fe + + +.

Solutions utilisées pour le dosage

1° Une solution de ferrocyanure de potassium à 2 g. p. 1.000 fraîchement préparée.

Ceci est important, car à cette dilution, l'oxydation du ferrocyanure en ferricyanure est rapide, quelques heures environ, et le ferricyanure formé fausserait les résultats.

2° Une solution d'alun de fer et d'ammonium R.P. à 3,30 p. 1.000. Cette solution sera préparée extemporanément par dissolution de l'alun ferrique, pesé à la balance de précision dans Q. S. d'eau distillée additionnée de 10 cm³ d'HCl N/10. Compléter à 1.000 cm³.

3° Une solution de ClK à 25 p. 100;

4° Une solution de IK à 1,2 p. 100;

5° Une solution titrée de zinc à 1 p. 1.000, obtenue en

dissolvant dans une fiole jaugée de 1.000 cm³ 1 g. de zinc pur en poudre dans le moins possible d'HCl au demi (environ 30 cm³). L'attaque est activée par un *léger* chauffage au bain-marie.

La dissolution terminée, neutraliser l'excès d'acide par une solution de carbonate de soude à saturation jusqu'à apparition d'un trouble persistant que l'on fera disparaître par quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué. Compléter jusqu'au trait de jauge.

6° Une solution décinormale d'acide chlorhydrique.

7° De l'empois d'amidon préparé d'après Denigès en fragmentant deux cachets de pain azyme dans 30 cm³ d'eau distillée. Porter à l'ébullition une minute, laisser reposer. filtrer.

8° Une solution N/150 d'hyposulfite de sodium préparée extemporanément.

Mode opératoire

Prendre trois tubes à centrifugeuse en verre Pyrex. Verser dans chacun des tubes 5 cm³ de ferrocyanure.

Dans le premier tube : ajouter une goutte d'HCl N/10. Verser 5 cm³ de la solution d'alun de fer.

Faire arriver goutte à goutte 3,5 cm³ de ClK à 25 p. 100.

Dans le deuxième tube : une goutte de HCl N/10. Verser lentement 1 cm³ de la solution titrée de zinc (soit une prise d'essai de 1 mg.)

Entraîner la solution zincique restée adhérente à la paroi du tube à centrifuger par V ou VI gouttes d'eau distillée.

Verser immédiatement après 5 cm³ de la solution d'alun de fer.

Homogénéiser avec précaution en imprimant entre les paumes des mains un mouvement de rotation au tube à centrifuger. Verser goutte à goutte 3,5 cm³ de ClK à 25 p. 100.

Dans le troisième tube : une goutte d'HCl N/10, la solution à doser dont le volume ne doit pas dépasser 2 à 3 cm³.

Cette solution zincique aura, au préalable, été amenée au voisinage de la neutralité, et ne devra contenir ni fer, ni cuivre, etc., d'une façon générale, aucun métal ne précipitant avec le ferrocyanure de potassium.

Sans attendre, verser 5 cm³ de la solution ferrique. Homogénéiser.

Goutte à goutte, faire tomber 3,5 cm³ de ClK.

Laisser en repos chacun de ces trois tubes cinq minutes. Ne pas

dépasser ce temps qui est suffisant pour amorcer la floculation de bleu de Prusse.

Centrifuger vingt minutes (centrifugeuse à 3.200 tours/minute).

Dans ces conditions, le ferrocyanure zincopotassique et le ferrocyanure ferrique ont précipité. La liqueur surnageante contenant l'excès de sel ferrique est *absolument incolore.*

Transvaser avec précaution la liqueur surnageante après avoir vaseliné les bords des tubes à centrifuger, dans trois Erlenmeyers de 250 cm^3 bouchant émeri ou, à défaut, dans les flacons de même volume bouchant émeri.

Laver les culots par 1 cm^3 d'eau distillée et V gouttes de ClK à 25 p. 100.

Centrifuger deux minutes.

Recueillir les liqueurs surnageantes.

Recommencer deux autres lavages identiques.

Dans chacun des Erlenmeyers où se trouve l'excès de sel ferrique, chasser l'air par un courant de CO_2.

Ajouter 5 cm^3 de IK à 1,2 p. 100.

Plonger dix minutes dans un bain-marie maintenu *rigoureusement* à une température de 64 à 65°.

L'iode libéré colore la solution en jaune.

Refroidir sous un courant d'eau.

Faire couler à la microburette de l'hyposulfite N/150. A l'approche de la décoloration de l'iode, ajouter 10 cm^3 d'eau distillée qui servent à rincer les parois internes des Erlenmeyers.

Ajouter 0,5 cm^3 d'empois d'amidon.

Aller jusqu'à la décoloration de l'iodure d'amidon formé. Le virage se perçoit à la goutte.

Soit n^1 le nombre de centièmes de centimètres cubes d'hyposulfite N/150 versés dans le premier Erlenmeyer,

n^2 dans le deuxième,

N dans le troisième.

Dans le premier tube, nul zinc n'ayant été mis, n^1 représente la quantité d'iode N/150 libérée par l'excès de sel ferrique, après que tout le ferrocyanure de potassium a été précipité en ferrocyanure ferrique.

Dans le deuxième tube, on titre le ferrocyanure par rapport à 1 mg. de zinc. Par suite : N — n^1 représente la quantité d'iode N/150 libérée par le Fe nécessaire pour précipiter le ferrocyanure combiné à 1 mg.

Dans le troisième tube : n^2 — n^1 représente la quantité d'iode N/150 libérée par le Fe nécessaire pour précipiter le

ferrocyanure de potassium combiné à la quantité inconnue de zinc, d'où :

$$\frac{N - n^1}{n^2 - n^1} = \textit{le zinc en milligrammes dans la prise d'essai.}$$

Remarque :

Comme il est nécessaire d'utiliser un quatrième tube pour l'équilibre de la centrifugeuse, on peut mener, sans perte de temps, deux dosages de front, en répétant sur ce quatrième tube toutes les opérations faites sur le troisième.

Résultats

Zn mis en expérience (en mg.)	Zn trouvé (en mg.)
1,30	1,33
1,20	1,19
1	0,98
0,80	0,82
0,50	0,50
0,40	0,37
0,30	0,26

Ce procédé de titrage par double retour avec deux liqueurs, dont les rapports de valeur doivent être déterminés, a fourni des résultats satisfaisants. Certes, il est un peu lent par suite des temps de repos, de la centrifugation et du contact au bain-marie, mais il permet cependant de faire deux dosages à la fois, et a surtout l'avantage d'avoir un virage final absolument net et, par là, indépendant de l'expérimentateur.

II. — Dosage colorimétrique

Nous rappelons que le principe de ce dosage est identique au précédent quant au début. Le zinc est précipité par du

ferrocyanure de potassium en excès qui est précipité lui-même par une solution en excès de sel ferrique.

On ramène donc le microdosage du zinc à un microdosage du fer que l'on réalise par colorimétrie.

On sait que les sulfocyanures alcalins produisent dans les solutions modérément acides de sels ferriques dérivant d'acides minéraux, même lorsque ces solutions sont très étendues, une coloration rouge sang intense qui suit la loi de Beer.

C'est cette coloration que nous avons évaluée avec le colorimètre à compensation de Leitz et avec le photocolorimètre de Pulfrich.

Solutions nécessaires

1° Une solution de ferrocyanure de potassium à 2 g. p. 1.000.

2° Une solution de ClK à 25 p. 100.

3° Une solution titrée de zinc à 1 p. 1.000.

4° Une solution d'alun de fer et d'ammonium R.P. à 3,400 g. p. 1.000.

5° Une solution à 10 p. 100 de sulfocyanure de potassium.

6° Une solution de ClH N/10.

Mode opératoire

Il est identique à celui décrit plus haut, mais au lieu de recueillir la liqueur surnageante du tube à centrifuger dans un Erlenmeyer, on la recueille dans un ballon jaugé de 100 cm^3.

Finalement on a trois ballons :

Le premier provenant des 5 cm^3 de ferrocyanure sans zinc;

Le second provenant des 5 cm^3 de ferrocyanure avec 1 mg. de zinc;

Le troisième provenant de la solution zincique à doser.

Dans chacun des ballons on ajoutera :

5 cm^3 de ClH N/10;

10 cm^3 de sulfocyanure de potassium à 10 p. 100.

On complètera à 100 cm^3 avec de l'eau distillée.

Une belle coloration rouge apparaîtra, la moins intense étant celle du premier ballon.

Suivant qu'on utilisera le colorimètre de LEITZ ou le photocolorimètre de PULFRICH, on opèrera différemment.

Remarque :

Le sulfocyanure ferrique étant soluble, sa formation et, par suite, la coloration du mélange sont dues à l'équilibre qui s'établit entre les différents sels en présence. Toutes les conditions de nature à influer sur cet état d'équilibre modifieront la proportion de sulfocyanure susceptible de se produire et, par suite, la teinte du liquide, d'où la sensibilité de la réaction. Celle-ci sera d'autant plus sensible que l'on emploiera un plus grand excès de réactif. En réalité, on dose colorimétriquement le complexe $(SCN)_3Fe$, 9 SCNK qui est beaucoup plus coloré que le sulfocyanure ferrique.

Il faut donc, pour que les mesures soient comparables entre elles, qu'il y ait dans chacun des ballons de 100 cm^3 la même quantité de chlorure de potassium.

Colorimètre de LEITZ :

C'est un Duboscq perfectionné. Son optique très claire, sa source lumineuse punctiforme qui donne un éclairement uniforme et constant font que l'emploi de cet appareil est à la mesure de la microanalyse. Les solutions à examiner ne contenant pas de coloration gênante, les deux cuves à compensation seront remplies d'eau distillée.

La cuve inférieure droite sera remplie avec le contenu du premier ballon de 100 cm^3

La cuve supérieure gauche, avec le contenu du second.

Un filtre vert sera placé sur le parcours de chacun des deux faisceaux lumineux.

L'appareil sera refermé.

Les deux baguettes de verre, solidaires entre elles, qui plongent dans les cuves inférieures seront amenées à une division du vernier comprise entre 10 et 20. Soit h^1.

Elles seront fixées et on n'y touchera plus pendant tout le dosage.

On aménera l'égalité de nuance en faisant manœuvrer le système de baguettes supérieures, soit h^2.

La cuve supéieure gauche sera vidée et remplie avec le contenu du troisième ballon.

L'égalité de nuance donnera h^3.

Appelons C la concentration en Fe+++ du premier ballon de 100 cm³, la concentration en Fe+++ du second sera : $C \times \frac{h^1}{h^2}$

En d'autres termes, la quantité de Fe nécessaire pour précipiter le ferrocyanure combiné à 1 mg. de zinc sera de :

$$C\frac{h^1}{h^2} - C = C\frac{h^1 - h^2}{h^2}$$

Dans le troisième ballon la concentration en Fe+++ est :

$$C\frac{h^1}{h^3}$$

D'où la quantité de Fe nécessaire pour précipiter le ferrocyanure combiné à 1 mg. de zinc sera de :

$$C\frac{h^1 - h^3}{h^3}$$

Donc : *Zn en mg. dans la prise d'essai* $= \frac{h^2\,(h^1 - h^3)}{h^3\,(h^1 - h^2)}$

Cette méthode nous a donné les résultats suivants :

Zn mis en expérience (en mg.)	Zn trouvé (en mg.)
1,20	1,23
1,10	1,07
1	1.01
0,80	0,77
0,50	0,48

Nota. — Comme dans la méthode volumétrique, et pour les mêmes raisons, deux dosages peuvent être menés simultanément.

Photocolorimètre de PULFRICH :

Nous ne donnerons pas de description de cet appareil maintenant classique.

Pratiquement, comme ce que nous mesurons n'est pas, en valeur absolue, la quantité de Fe contenue dans chacun des ballons jaugés, mais bien le rapport de ces valeurs, nous mettrons de l'eau distillée dans la cuve de gauche, de la solution provenant du premier ballon dans la cuve de droite. Ces cuves auront 0,5 ou 1 cm. d'épaisseur suivant l'intensité de la coloration. On utilisera le filtre S 50 de longueur d'onde moyenne 5.000 U.A., ce choix résultant d'une étude antérieure de l'absorption lumineuse du complexe coloré en fonction de la longueur d'onde, réalisée par le constructeur de l'appareil.

On réalisera l'égalité d'éclairement avec le tambour de droite qui agira sur le diamètre de l'œil de chat, l'autre tambour restant au zéro.

Soit N^1 la valeur lue sur le tambour.

On recommencera la même opération en mettant dans la cuve de la solution provenant du deuxième ballon jaugé.

Soit N^2.

N^3 sera donné avec la solution du troisième ballon.

N^1, N^2, N^3 sont entre eux comme les concentrations en Fe de chacun des ballons.

$$D'où\ Zn\ en\ mg. = \frac{N^3 - N^1}{N^2 - N^1}$$

Résultats :

Zn mis en expérience (en mg.)	Zn trouvé (en mg.)
1,20	1,18
1,10	1,11
0,80	0,77
0,50	0,52

Conclusion

La méthode colorimétrique au PULFRICH donne sensiblement les mêmes résultats que la méthode volumétrique. Elle a l'avantage d'être un peu plus rapide.

La méthode colorimétrique avec l'appareil de LEITZ est un peu moins précise. Elle n'est pas plus rapide que la méthode volumétrique, car il convient de ne pas se contenter d'une seule détermination, mais d'en faire un certain nombre (six au moins) en réalisant l'égalité tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre. On prendra la moyenne des valeurs ainsi obtenues.

Cette façon d'opérer permettra en outre de se rendre compte de la limite de précision des mesures. Celle-ci dépendra essentiellement de la sensibilité de l'œil et variera, par conséquent, d'un observateur à l'autre. Ces méthodes sont néanmoins assez précises pour être utilisées en toxicologie et en analyses biochimiques.

III. — DOSAGE VOLUMÉTRIQUE PAR IODOMÉTRIE, APRÈS OXYDATION

Les deux méthodes précédentes sont compliquées par suite de l'emploi successif de deux réactifs précipitants, employés en excès. Nous avons cherché à simplifier en dosant directement le ferrocyanure employé en excès après élimination du ferrocyanure zincopotassique.

Il ne pouvait être question d'utiliser la méthode classique au permanganate, car, à cette dilution, la fin de la réaction

d'oxydation indiquée par l'apparition d'une coloration rose est extrêmement incertaine, et l'erreur trouvée varie de 10 à 30 p. 100.

Nous avons essayé d'opérer par double retour, c'est-à-dire oxyder le ferrocyanure de potassium par un excès de permanganate et évaluer cet excès par l'hyposulfite après addition d'iodure de potassium. Nous avons trouvé des résultats absolument aberrants. Ceci provenait de l'action du ferrocyanure formé sur l'iodure de potassium; ainsi, l'iode titré provenait à la fois de l'action du permanganate et de cette réaction parasite.

Nous avons cherché à utiliser un autre oxydant. L'iode en solution titrée nous a donné des résultats très incertains même en milieu carbonaté.

C'est alors que nous avons pensé employer un oxydant, non pour doser le ferrocyanure de potassium, mais uniquement pour le transformer en ferricyanure. Le problème se trouvait ainsi déplacé et plus facilement résolu, car le dosage du ferricyanure est chose relativement aisée. Certes, c'était opérer à l'inverse des méthodes courantes pour doser le ferricyanure, méthodes qui tendent en général à transformer ce réactif en ferrocyanure. Mais nous avons trouvé une justification dans nos résultats.

Principe

Après précipitation du zinc par un excès de ferrocyanure de potassium, on transforme en ferricyanure cet excès par de l'eau de brome. Le ferricyanure est dosé par iodométrie. On en déduit la quantité de ferrocyanure combinée, d'où le zinc.

La réaction est :

$$Fe(CN)_6K_3 + IK \rightleftarrows Fe(CN)_6K_4 + \tfrac{1}{2} I_2$$

Comme cette réaction est réversible, il faut pour qu'elle s'effectue dans le sens de la réduction du ferricyanure, soit éliminer l'iode au fur et à mesure de sa production, soit —

ce qui est plus pratique — éliminer le ferrocyanure alcalin, soluble, en le transformant en un composé insoluble ne réagissant plus avec l'iode. Pour ce, on ajoute au milieu un sel de zinc. Le ferrocyanure formé précipité et, en quelques instants, la réaction est quantitative dans le sens gauche droite.

Cette réaction, classique maintenant, a été utilisée par un grand nombre d'auteurs, et nous avons vu que Lang l'a même adaptée au zinc, mais dans un autre esprit; car c'est le zinc à doser qu'il utilise pour précipiter le ferrocyanure provenant de la réduction du ferricyanure employé comme réactif.

Autrement dit, l'iode libéré est fonction du zinc du milieu, alors que dans notre méthode l'iode libéré est proportionnel à l'excès de ferrocyanure employé pour précipiter le zinc à doser.

Remarque :

Le problème de l'oxydation était la question délicate à résoudre. Il fallait employer un oxydant transformant rapidement le ferrocyanure en ferricyanure, mais dont l'action ne soit pas énergique au point de le décomposer. Il fallait, d'autre part, pouvoir l'éliminer intégralement pour qu'il ne puisse pas agir ultérieurement sur l'iodure de potassium. Enfin, le mode d'élimination devait être tel qu'il ne puisse altérer le ferricyanure.

Nous avons d'abord essayé l'eau oxygénée. Nous l'avons abandonnée par suite de la difficulté de l'éliminer entièrement.

Nous avons essayé le brome. Mais son action était trop brutale sur une liqueur si diluée. Un trouble indiquant la décomposition du ferricyanure se produisait.

Nous avons enfin employé de l'eau de brome à une concentration telle qu'après l'oxydation un très léger excès seul subsistait, qu'il était facile d'éliminer au bain-marie sans toucher au ferricyanure.

Solutions utilisées pour le dosage

1° Une solution de ferrocyanure de potassium à 2 g. p. 1.000 fraîchement préparée;

2° Une solution de ClK à 25 p. 100;

3° Une solution titrée de zinc à 1 p. 1.000 préparée comme il est dit précédemment;

4° Une solution de IK à 1 p. 100;

5° Une solution de chlorure de zinc à 1 p. 100;

6° Une solution N/100 d'hyposulfite de sodium;

7° Une solution N/10 d'acide chlorhydrique;

8° Une solution d'eau de brome préparée à partir de l'eau de brome à saturation, telle que 1 cm³ libère 1,50 cm³ à 2 cm³ d'iode N/100 (approximativement de l'eau de brome à saturation diluée au 1/5);

9° De l'empois d'amidon.

Mode opératoire

Prendre deux tubes à centrifuger en verre Pyrex. Verser dans chacun des tubes 5 cm³ de ferrocyanure.

Dans le premier tube : mettre une goutte d'HCl N/10.

Verser lentement 1 cm³ de la solution titrée de zinc (soit une prise d'essai de 1 mg.). Entraîner la solution zincique restée adhérente à la paroi du tube à centrifuger par 2 cm³ de ClK à 25 p. 100.

Dans le deuxième tube : mettre une goutte d'HCl N/10.

La solution à doser neutre ou faiblement acide, d'un volume égal ou inférieur à 3 cm³, est exempte de métaux autres que le zinc, précipitant avec le ferrocyanure de potassium. Verser goutte à goutte 2 cm³ de ClK à 25 p. 100.

Laisser en repos chacun de ces deux tubes pendant cinq minutes pour favoriser la floculation du ferrocyanure zinco-potassique.

Centrifuger vingt minutes (centrifugeuse à 3.200 tours/minute).

Pendant ce temps, prélever 5 cm³ de ferrocyanure de potassium dans un Becher de 200 cm³.

Ajouter : 20 cm³ d'eau distillée, I goutte de ClH N/10, 2 cm³ de la solution d'eau de brome.

La coloration jaune du ferricyanure apparaît instantanément. Porter pendant cinq minutes au bain-marie *maintenu bouillant.*

Au bout de ce temps, le brome en excès a été entièrement chassé.

On opère dans un Bécher pour favoriser le départ du brome. Il n'y a aucun avantage à opérer sous le vide.

Rincer les parois du Bécher par un jet de pissette..

Ajouter : 1 cm^3 de ClH N/10, 5 cm^3 de IK à 1 p. 100, 3 cm^3 de Cl_2Zn à 1 p. 100.

Attendre trois minutes.

Doser l'iode libéré à la microburette par de l'hyposulfite N/100. Ajouter de l'empois d'amidon un peu avant la fin du titrage.

Soit N le nombre de centièmes de centimètres cubes.

Après la centrifugation, recueillir la liqueur surnageante qui contient l'excès de ferrocyanure de potassium en transvasant avec précaution chacun des tubes dans deux Béchers de 200 cm^3. Vaseliner les bords des tubes à centrifuger.

Ajouter dans chacun des tubes 2 cm^3 d'eau distillée et X gouttes de ClK.

Centrifuger trois minutes.

Recueillir la liqueur surnageante et recommencer deux autres lavages.

Titrer le ferrocyanure comme il est dit plus haut, mais en n'employant qu'un centimètre cube de solution bromée.

Soit N^1 donné par l'excès de ferrocyanure venant du tube où il a été mis 1 mg. de zinc;

N^2 donné par l'excès de ferrocyanure venant du tube où il a été mis le zinc à doser.

$N - N^1$ représente la quantité d'iode libérée par le ferrocyanure de potassium nécessaire pour précipiter 1 mg. de zinc après que ce réactif ait été transformé en ferricyanure.

$N - N^2$ correspond au ferrocyanure de potassium nécessaire pour précipiter la quantité inconnue de zinc.

$$\text{D'où : } \frac{N - N^2}{N - N^1} = \textit{Zn en mg. dans la prise d'essai.}$$

Nota. — Les centrifugeuses contenant quatre tubes, trois dosages peuvent être menés de pair.

Conclusion

Cette méthode nous a donné de bons résultats, ainsi :

Zn mis en expérience (en mg.)	Zn trouvé (en mg.)
1,30	1,28
1,20	1,21
0,80	0,78
0,50	0,49

Elle présente l'inconvénient de titrer, avant chaque dosage de zinc, la solution de ferrocyanure utilisée.

Néanmoins, elle est plus simple et plus rapide que les deux méthodes que nous venons d'exposer.

Comme elles, elle n'est pas spécifique du zinc. Elle s'applique à tout métal donnant avec le ferrocyanure un composé défini insoluble.

CHAPITRE II

Dosage de l'indium

Jusqu'en 1927, il n'existait pas de microméthode de dosage de l'indium. Fait surprenant qu'un métal si rare ait été étudié sous l'angle de la macroanalyse et non de la microanalyse. Le seul procédé utilisé alors pour doser l'indium était de le précipiter sous forme de $In(OH)_3$ par de l'ammoniaque en excès, par de la soude ou par une base organique. Puis on faisait bouillir pour faire floculer le précipité. On filtrait. On lavait soigneusement pour éliminer les chlorures (le chlorure d'indium est volatil à haute température). Enfin, après calcination, on pesait In_2O_3 formé.

Thiel, après plusieurs, a donné une technique de dosage gravimétrique basée sur cette méthode, puis il en a fait lui-même la critique.

L'électrolyse avait bien été employée pour le dosage de l'indium, mais toutes les méthodes, comme l'ont montré Bray et Kirschman, donnaient des résultats incertains, une partie du métal restant en solution.

C'est alors qu'en 1927, ces deux auteurs [3] mirent au point un dosage potentiométrique avec une solution de ferrocyanure de potassium.

Afin d'éviter l'emploi d'une solution titrée d'indium pour étalonner la solution de ferrocyanure, ils se sont attachés à déterminer la composition exacte du ferrocyanure d'indium. Cette étude n'avait pas été entreprise avant eux,

Ils l'ont résolue. Pour cela, ils sont partis d'une solution de zinc dont la concentration était rigoureusement connue et ont fait un dosage potentiométrique à l'aide d'une solution de ferrocyanure de potassium, soigneusement préparée avec des cristaux sélectionnés.

Sachant, d'une part, la composition du ferrocyanure zincopotassique : $Fe_2(CN)_{12}K_2Zn_3$ et, d'autre part, la quantité de zinc mise en jeu, le titre de la solution de ferrocyanure fut établi.

Une solution fut préparée avec de l'indium pur obtenu par électrolyse.

Par suite, il fut possible de calculer le rapport $\frac{In}{Fe(CN)_6}$.

La moyenne des résultats a donné 1,25, soit 5 In pour 4 $Fe(CN)_6$, et comme les seuls autres ions existant dans la solution étaient le potassium et l'hydrogène, la formule de ferrocyanure d'indium a pu être traduite par $[Fe(CN)_6]_4\ In_5K$.

Ceci connu, les solutions de ferrocyanure devant servir au dosage de l'indium ont pu être titrées avec du zinc. Ces solutions étalons étaient conservées dans des flacons en verre coloré et sous atmosphère d'azote.

En 1935, Geilmann et Wrigge [11] déterminèrent que la précipitation de l'indium par la 8-oxyquinoléine est quantitative en milieu faiblement acétique. Ils donnèrent avec le réactif une semi-microméthode se terminant soit pondéralement, soit par bromoiodométrie.

En 1936, Hope, Ross et Skelly [13] donnèrent une méthode volumétrique consistant à précipiter l'indium en milieu acétique par du ferrocyanure de potassium avec la diphényl-benzidine comme indicateur interne. Le terme de la réaction est indiqué par un virage du bleu ardoise au vert, dans le cas où le milieu ne contient pas de fer. S'il se trouve du fer dans la solution à doser, pour éviter une séparation laborieuse, les auteurs ajoutent du fluorure de potassium qui donne avec Fe un complexe empêchant la formation de

bleu de Prusse lors de l'addition du ferrocyanure. Dans ce cas, le virage est moins net que précédemment. Il est marqué par le passage du vert terne au bleu brillant.

Enfin, en 1940, Royer [39] publia deux nouvelles méthodes.

Dans la première, il utilise l'électrolyse. Le choix de l'électrolyte fut longuement étudié. Après avoir essayé successivement l'acide formique, le formiate d'ammonium, le sulfate d'hydroxylamine, le sulfate d'hydrazine, etc., l'auteur montra que l'acide oxalique rendu ammoniacal au méthyle orange donnait les meilleurs résultats.

Pratiquement, on opère avec anode et cathode en platine à une température de 70° sous une différence de potentiel de 3 volts. En trente minutes, le dépôt d'indium est effectué et il peut être évalué avec une erreur inférieure à 1 p. 100 pour une prise d'essai égale ou supérieure à 1 mg.

Dans sa deuxième méthode, Royer applique à la microanalyse la semi-microméthode de Geilmann et Wrigge, à la 8-oxyquinoléine. Il opère la précipitation de l'oxyquinoléate en milieu acétate d'ammoniaque et il termine pondéralement. L'erreur est aussi inférieure à 1 p. 100.

Dans ce rappel des différentes méthodes d'analyse quantitative de l'indium, nous avons respecté l'ordre chronologique, ne croyant pas nécessaire, vu le nombre peu élevé des publications, de les ranger suivant l'ordre classique : méthodes pondérales puis méthodes volumétriques.

RECHERCHES PERSONNELLES.
NOUVELLES MÉTHODES DE DOSAGE DE L'INDIUM

Le ferrocyanure double d'indium et de potassium formé en milieu neutre ou légèrement acide étant pratiquement insoluble, nous avons pu appliquer à l'indium les méthodes mises au point avec le zinc.

I. — Première méthode volumétrique par iodométrie.

Nous ne rappellerons pas le principe, il est le même que pour le zinc.

Les réactions entrant en jeu sont :

$$4\ Fe(CN)_6K_4 + 5\ InCl_3 \rightarrow [Fe(CN)_6]_4In_5K + 15\ ClK$$

$$3\ Fe(CN)_6K_4 + 4\ FeCl_3 \rightarrow [Fe(CN)_6]_3Fe_4 + 12\ ClK$$

$$FeCl_3 + IK \rightleftarrows FeCl_2 + ClK + \tfrac{1}{2}\ I_2.$$

Pour les raisons que nous avons données au chapitre précédent, nous avons repris d'une façon systématique l'étude de cette dernière réaction.

Pour qu'elle se produise intégralement dans le sens de la réduction du sel ferrique il faut :

a) Soit s'emparer de l'iode au fur et à mesure de sa production, procédé pénible nécessitant l'emploi d'un ballon à distillation fractionnée, en communication avec un appareil à anhydride carbonique. Le tube à dégagement du ballon est réuni par un réfrigérant à un condensateur contenant une solution d'iodure de potassium où vient se dissoudre l'iode dégagé.

L'emploi d'un solvant de l'iode non miscible n'est également pas pratique.

b) Soit opérer en présence d'un grand excès d'iodure, à chaud et à l'abri de l'air pour éviter la réoxydation du Fe^{++} produit.

Conditions pour que la réaction

$FeCl_3 + IK \rightleftarrows FeCl_2 + ClK + \tfrac{1}{2}\ I_2$ *soit quantitative.*

Pour étudier cette réaction nous avons fait varier successivement les divers facteurs la conditionnant :

Acidité,

Concentration en iodure,

Température,

Temps de contact.

Nous avons utilisé la solution titrée de fer suivante :

Solution étalon de Fe+++. — Une solution étalon contenant 300 mg. de Fe pour 1.000 cm³ fut préparée avec du fil de clavecin. La dissolution du métal fut faite au bain-marie bouillant par 60 cm³ environ d'acide chlorhydrique au demi. L'attaque terminée, une pincée de chlorate de potasse a fini l'oxydation du Fe ++ en Fe+++. Le chlore en excès fut chassé au bain-marie.

Après refroidissement, la solution fut ramenée au voisinage de la neutralité par de l'ammoniaque, puis complétée à 1.000 cm³.

Pour se trouver dans les conditions du dosage, nous avons fait des prises d'essais de la solution précédente, variant de 0,50 à 3 cm³. L'hyposulfite utilisé était à N/100. L'empois d'amidon fut toujours employé.

Pour simplifier la lecture des courbes, nous avons mis :

— en ordonnées non la quantité de Fe +++, mais le volume de la prise;

— en abscisses le nombre de centièmes de centimètres cubes d'hyposulfite N/100 lu à la microburette.

Nous avons toujours opéré sous un courant de CO_2, car si l'iode en solution acide n'oxyde pratiquement pas les sels ferreux formés, ceux-ci, sous l'action de l'oxygène de l'air,

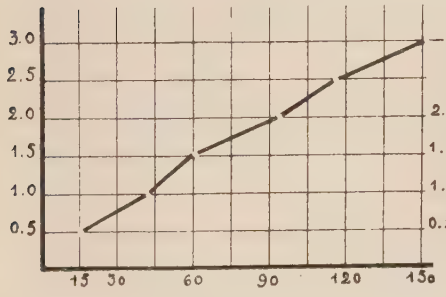


Fig. 1.

ClH N/10 ..... I goutte
IK ..... 1 gr.
Temp. ..... 60°

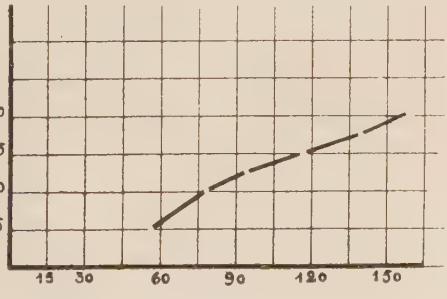


Fig. 2.

ClH N/10 ..... V gouttes
IK ..... 1,50 gr.
Temp. ..... 60°

pourraient redonner des sels ferriques, d'où la libération d'une plus grande quantité d'iode que normale.

En prenant des prises croissantes de 0,50 à 3 cm^3 de la solution de Fe, avec un volume total amené à 20 cm^3 par l'eau distillée :

Acidité : I goutte d'HCl N/10; IK : 1 g., au bain-marie pendant vingt minutes, nous avons obtenu la courbe de la figure 1.

Elle ne passe pas par l'origine; d'autre part, il n'y a pas proportionnalité entre la quantité de Fe et l'iode libéré.

Variation de la concentration en iodure :

L'acidité est fixée à V gouttes de HCl N/10 par prise, la température du bain à 60°, le temps à vingt minutes.

Dans une série d'expériences, l'iodure mis par prise était de 1,50 g., puis de 1,75 g., enfin de 2 g.

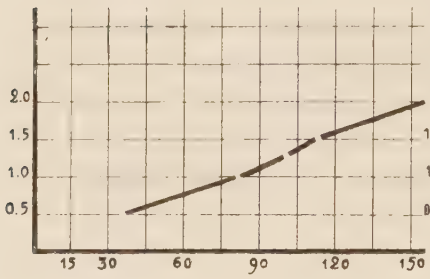


FIG. 3.

ClH N/10 ..... V gouttes
IK ..... 1,75 gr.
Temp. ..... 60°

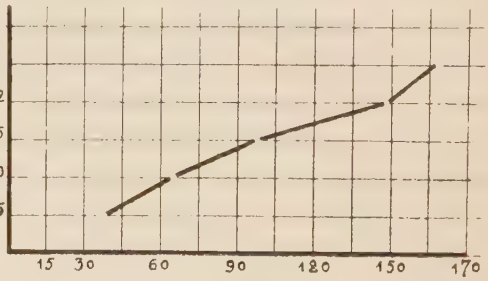


FIG. 4.

ClH N/10 ..... V gouttes
IK ..... 2 gr.
Temp. ..... 60°

Nous avons obtenu les courbes des figures 2, 3 et 4, qui montrent que plus la concentration en iodure augmente, moins la quantité d'iode libérée est proportionnelle à la quantité de Fe mise en jeu.

Variation de l'acidité :

Avec dans chaque prise d'essai :

Solution de Fe + + + ... 1 cm³
IK ..... 0,50 g.
Eau distillée ..... 20 cm³

nous avons fait varier progressivement l'acidité : de I goutte à XL gouttes. Le tableau suivant montre qu'à partir d'une acidité correspondant à XV gouttes d'HCl N/10, la totalité de l'iode était libérée.

I gte	V gtes	X gtes	XV gtes	XX gtes	XXX gtes	XL gtes	ClH N/10
0,94 cm³	0,99 cm³	0,99 cm³	1,01 cm³	1,01 cm³	1,01 cm³	1,01 cm³	Hypo N/100

Ces deux résultats nous ont amené à faire toute une série d'essais où, progressivement, nous avons diminué la teneur en iodure et augmenté l'acidité.

Nous avons obtenu des résultats satisfaisants avec :

IK ..... 5 cm³ d'une solution à 1,2 p. 100.
Acidité ..... 2 cm³ HCl N/10.

Dans ces conditions, la courbe passe par l'origine et indique la proportionnalité entre le Fe + + + et l'iode.

Variation du temps et de la température :

A 60°, la réaction est totalement terminée au bout de quinze minutes; à 65°, au bout de dix minutes. *C'est dans ces conditions que nous opérons dans le dosage.* Les pertes d'iode sont pratiquement négligeables en opérant avec un flacon bouché émeri et en refroidissant sous un courant d'eau.

Solutions utilisées pour le dosage de l'indium.

Ce sont les mêmes que celles nécessaires pour le dosage du zinc; mais une solution titrée d'indium remplace la solution de zinc à 1 g. p. 1.000.

Pour économiser le métal, nous avons préparé cette solution dans un ballon jaugé de 25 cm³. C'est une solution telle que 1 cm³ contienne 1 mg. d'indium.

La dissolution du métal s'est faite aussi facilement que celle du zinc. Nous l'avons réalisée au bain-marie, avec 10 cm³ d'eau environ contenant X gouttes d'HCl concentré.

Nous avons neutralisé l'excès d'acide par du carbonate de soude et avons fait disparaître par quelques gouttes d'HCl N/10 l'hydrate d'indium qui s'était formé.

Mode opératoire et calculs identiques à ceux du zinc.

Le ferrocyanure d'indium a un aspect moins colloïdal que celui du zinc; par contre, il est plus adhérent à la paroi du verre.

Les résultats sont voisins de ceux donnés par le zinc, c'est-à-dire une erreur de 3 p. 100 par défaut ou par excès pour une prise d'essai comprise entre 1,50 et 0,50 mg. Au-dessous de 0,50 mg., l'erreur augmente très rapidement. Nous pensons que cela provient du trop grand excès de ferrocyanure par rapport au ferrocyanure double d'indium et de potassium. Dans ces conditions, une partie plus ou moins importante de celui-ci doit s'y dissoudre.

II. — Méthode colorimétrique.

Solutions utilisées et techniques sont les mêmes que pour le dosage du zinc, mais on remplace la solution titrée de ce métal par une solution d'indium contenant 1 mg. d'indium par centimètre cube.

La lecture peut se faire au colorimètre de Leitz ou au photocolorimètre de Pulfrich.

La conclusion relative à cette technique, que nous avons donnée au chapitre précédent, reste inchangée pour l'indium. L'appréciation personnelle de la coloration joue un rôle important. C'est ainsi qu'un même dosage effectué

par deux expérimentateurs différents a donné au colorimètre de Leitz :

Dans la prise d'essai	1 mg.
Trouvé par l'un	0,97
Trouvé par l'autre	1.02

L'erreur est de signe contraire et différente en valeur absolue.

Mais c'est là le fait de tous les dosages colorimétriques.

III. — Méthodes volumétriques par oxydation et iodométrie.

Cette méthode aussi permet d'appliquer la technique donnée pour le zinc, restriction faite de la solution étalon.

Nous avons essayé, toujours par économie d'indium, de titrer la solution de ferrocyanure non par rapport à une solution type d'indium, mais par rapport à une solution étalon de zinc. Mais comme la solution de ferrocyanure ne peut pas se conserver, nous aurions compliqué sans aucun avantage.

Nous avons vu que la même quantité de ferrocyanure précipite 392 g. de zinc contre 574 g. d'indium.

Aussi, pour que l'excès de ferrocyanure par rapport à l'indium ne soit pas trop grand, *nous préférons opérer non avec une solution de ferrocyanure de potassium à 2 p. 1.000, mais avec une solution à 1,5 p. 1.000.*

Cette technique donne les *mêmes résultats* avec l'indium qu'avec le zinc.

En résumé, si ces trois méthodes de microdosage de l'indium donnent de bons résultats, c'est la dernière qui est la plus rapide et la plus exacte, à la condition expresse que la solution à doser soit exempte de fer.

CHAPITRE III

Séparation de l'indium des autres métaux.

La séparation de l'indium des autres métaux présente un double intérêt.

Un intérêt strictement scientifique, car le chimiste à l'échelle microanalytique a besoin de corps rigoureusement purs et doit donc savoir les préparer.

Un intérêt pratique, car du fait de la rareté et du prix de l'indium, de l'absence d'un minerai type, il serait avantageux d'avoir une méthode d'isolement suffisamment spécifique pour isoler l'indium. Si cette technique existait, elle réduirait au minimun l'apparition de précipités d'autres métaux, supprimant ainsi les phénomènes d'adsorption qui rendent par la suite la petite quantité d'indium existante dans le milieu si difficilement saisissable. Malheureusement, cette technique idéale n'existe pas.

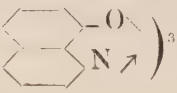
Mais la chimie analytique, surtout la chimie des complexes, fait de trop rapides progrès pour ne pas croire à une solution de ce délicat problème : séparer l'indium des autres métaux, surtout de ceux qui ont des affinités chimiques voisines : le fer et le zinc.

Nous aurions aimé travailler à ce problème. Hélas, la dure loi des restrictions actuelles s'applique aussi aux produits chimiques. Ayant trop peu d'indium, manquant de réactifs, nous ne pouvons présenter sur le sujet de recherches personnelles, mais seulement l'état actuel de la question.

Mentionnons rapidement les méthodes semblant les moins pratiques sur la séparation de l'indium des autres métaux.

Reid [38], puis Dennis et Geer utilisent la pyridine pour précipiter l'indium sous forme de complexe $InCl_3$, 3 C_5H_5N.

Mathers [27] sépare le fer de l'indium par le nitroso B naphtol en solution acétique.

En solution acétique également, la 8-oxyquinoléine fut employée pour former le complexe  $_3$In, insoluble dans le milieu.

Nous allons résumer un peu plus longuement quelques articles traitant de cette séparation. Nous respecterons ici encore l'ordre chronologique.

Dennis et Allington Bridgman [7] firent, en 1918, les premières recherches détaillées sur ce sujet, en étudiant la séparation de l'indium d'avec la gallium, le zinc et l'aluminium.

Dans le cas où l'indium et le gallium se trouvent en présence, ils précisèrent dans quelles conditions on doit opérer pour précipiter l'indium sous forme d'hydrate, tout en laissant le gallium en solution. Si du zinc se trouve en outre dans le milieu, ce dernier est d'abord éliminé par du thiocyanate double de mercure et de potassium.

Cette méthode est satisfaisante lorsque le but de l'opération est de doser le gallium; mais si le dosage porte sur l'indium ou le zinc, elle ne peut être employée car elle ne permet pas une séparation rigoureuse de l'indium et du zinc.

Dans une autre méthode, les auteurs commencent à éliminer l'indium sous forme d'hydrate à un pH bien déterminé. Puis ils séparent et dosent le zinc et le gallium comme plus haut. Suivant cette technique, les chiffres trouvés pour l'indium et le gallium sont bons, les résultats du zinc mauvais.

Une variante de cette technique permet d'avoir des résultats satisfaisants pour le gallium et le zinc, le chiffre trouvé pour l'indium étant cette fois-ci assez imprécis. Dans le cas où la solution à doser contient à la fois de l'alumi-

nium, du zinc, de l'indium et du gallium, le problème est résolu par la technique précédente, car le gallium précipite en même temps que l'aluminium et leur précipitation est quantitative. Ces deux métaux sont séparés ultérieurement, le chlorure d'aluminium étant insoluble dans l'éther saturé de gaz chlorhydrique, alors que le chlorure de gallium reste en solution.

En 1922, dans un important travail en langue anglaise, deux auteurs japonais, Isaburo Wada et Sunao Ato [15], étudièrent d'une façon systématique la séparation de l'indium des autres métaux.

Dans le cas d'une solution d'indium pure, deux facteurs influent sur la précipitation du métal : l'acidité et la concentration; les auteurs, en faisant varier ces deux facteurs d'une manière régulière, ont déterminé les pH correspondants aux précipitations totales et partielles de l'indium.

Puis, étudiant le cas général où l'indium est mélangé avec des métaux de chacun des groupes qui sont avant le sien, ils ont montré qu'on pouvait séparer d'une façon satisfaisante l'indium de ces métaux en opérant en deux temps :

1° La solution étant à pH = 0,6 N, on élimine sous forme de sulfures la presque totalité des métaux précipitant par l'hydrogène sulfuré;

2° On dilue de moitié avec de l'eau le filtrat (pH = 0,3 N), le restant des métaux du groupe II précipite par un deuxième passage à l'hydrogène sulfuré.

L'indium reste *pratiquement* en solution lors de ces deux précipitations successives.

Dans ce travail, à la fois copieux et précis, les auteurs ne parlent guère de la séparation de l'indium et du zinc et pas de l'indium et du fer. Ce mémoire, rédigé uniquement dans un esprit pratique, est un des plus importants de la bibliographie de l'indium.

Moser et Siegmann [32] commencèrent par vérifier l'insolubilité de l'hydrate d'indium dans un excès de réactif

alcalin. Leurs expériences confirmèrent cette propriété, qui est suffisamment importante pour la séparation de l'indium du zinc pour que nous la mentionnions une fois encore.

Puis ils mirent au point un protocole opératoire permettant un dosage pondéral de l'indium après l'hydrolyse de celui-ci en présence de cyanate alcalin. Cette variante de la méthode classique semble donner de bons résultats.

La question de la formation de sulfure d'indium donne l'occasion à Moser et Siegmann de critiquer le mémoire d'Isaburo Wada et Sunao Ato, sans donner d'ailleurs au point de vue pratique une meilleure solution que ces derniers.

Puis les auteurs allemands étudièrent longuement la séparation de l'indium d'un certain nombre d'autres métaux.

Mentionnons que la séparation du métal qui nous intéresse d'avec le nickel, le manganèse, l'aluminium et le chrome fut envisagée.

En ce qui concerne la séparation d'avec le zinc, le réactif préconisé est le cyanate de potassium en présence de chlorure d'ammonium.

Le fer est séparé de l'indium par une technique permettant la formation de In_2S_3 insoluble dans un milieu à pH bien fixé. Dans ce cas, le fer reste en solution.

La séparation de l'indium du fer semble être plus au point; ce que nous avons constaté avec satisfaction car, en employant une méthode de dosage au ferrocyanure de potassium, plus que le zinc, le fer faussait nos résultats par suite de la formation de bleu de Prusse dans la solution.

En 1925, Auger, Gaspar et M^lle^ Lafontaine [1] étudièrent les précipités donnés par le cupferron avec un certain nombre de métaux dont l'indium. Ce n'était là qu'une ébauche de l'étude du complexe $\left[\begin{matrix} C_6H_5 - N\text{-}O\text{-} \\ \quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad N = O \end{matrix}\right]^3 In$ qui fut reprise par Mathers et Prichard [28]. Ces derniers

montrèrent que le cupferron précipite complètement le fer en présence d'indium et donnèrent une technique permettant pratiquement de purifier ce métal des petites quantités de fer qui s'y trouvent souvent associées.

Certes, la séparation de l'indium des autres métaux a fait de grands progrès depuis Reich et Richter, mais il reste encore bien à faire. La façon minutieuse dont toutes les techniques précédentes sont décrites suffit à montrer leurs faiblesses. Ce chemin grossièrement déblayé invite les chercheurs...

TROISIÈME PARTIE

PHARMACOLOGIE DE L'INDIUM

CHAPITRE PREMIER

Toxicité comparée de l'indium

La pharmacologie de l'indium n'a pas fait l'objet de travaux très nombreux et ceci, il faut le reconnaître, parce que ce métal ne présente pas une activité pharmacodynamique des plus remarquables.

Les renseignements que nous avons obtenus sur ce chapitre ont été tirés des deux mémoires les plus récents sur ce sujet :

Celui de Von Oettingen [33] publié en 1932;

Celui de Hans Steidle [42] publié en 1933.

Ces auteurs ont utilisé pour leurs expériences soit du sulfate, soit du chlorure d'indium. Dans ce dernier cas, la solution a été équilibrée à un pH de 7,2 à 7,4, à l'aide de citrate de soude et d'une quantité suffisante d'alcali.

Ils firent deux séries d'expériences :

Dans la première, ils s'attachèrent surtout, dans le cadre de l'action générale du métal, à étudier son pouvoir floculant, son pouvoir astringent, son effet styptique, son

action dans les fermentations, enfin, son pouvoir hémolysant et agglutinant.

Dans la deuxième, ils étudièrent sa toxicité.

A. — ACTION GÉNÉRALE DE L'INDIUM

1° *Floculation des protéines par l'indium.* — Quoiqu'il soit faible, le pouvoir floculant de l'indium a été démontré de la façon suivante :

5 cm³ d'une solution à 4 p. 100 de chlorure d'indium ne produisent aucune floculation après contact de vingt-quatre heures avec 2 cm³ d'une solution d'albumine à 10 p. 100, alors que la même quantité de cette solution d'albumine précipite, après contact de quelques heures, avec 1 cm³ d'une solution à 25 p. 100 de chlorure d'indium.

La solution d'indium employée étant acide, il a été prouvé que la même quantité d'une solution acide à même pH produit sur la même solution d'albumine un précipité moindre.

2° *Pouvoir astringent de l'indium.* — Cette propriété a été mise en évidence en utilisant la vitesse de filtration à travers une peau de grenouille, selon la technique de Sollman. Le procédé donne des résultats simplement comparatifs. En observant les volumes respectifs des solutions qui ont passé à travers la membrane vivante pendant un temps donné, on constate que c'est la solution d'indium qui filtre le plus lentement.

3° *L'effet styptique de l'indium* se vérifie par l'action des solutions de sulfate d'indium et de trichlorure d'indium (les concentrations varient de 0,6 à 10 p. 100) sur les muqueuses d'intestin grêle isolé de Chat ou de Porc.

On constate que l'application par gouttes de ces solutions provoque au point de contact des cautérisations blanchâtres nettement limitées. De même, appliquée sur la conjonctive d'un lapin, une solution de 1 p. 100 de ces sels provoque,

après quelques heures de contact, une légère hyperhémie sans anesthésie de la cornée.

4° *Action de l'indium dans la fermentation des levures.* — Cette action fut étudiée suivant la technique de Sollman et Pilcher, en utilisant une émulsion à 4 p. 100 de levure dans une solution de sucre à 10 p. 100. Cette liqueur étant dans certains cas additionnée de chlorure d'indium tamponné, ces auteurs n'ont pas constaté de différence dans la fermentation entre les solutions témoins et celles contenant du chlorure d'indium. La formation de CO_2 est seulement retardée pour des concentrations de 1 p. 25 à 1 p. 5.000. Au delà de 1 p. 10.000, on peut considérer que l'effet est nul.

Il apparaît par là même que le chlorure d'indium n'a pas d'action antiseptique marquée.

5° *Action hémolysante et agglutinante des sels d'indium.* — L'effet des sels d'indium sur les globules rouges, en utilisant la technique ordinaire dans le but de rechercher l'hémolyse ou l'agglutination, a donné les résultats suivants :

La lyse des hématies de lapin n'est constatée que pour des concentrations assez fortes, 1 p. 10 à 1 p. 2.000.

Pour des concentrations de sulfate d'indium allant de 1 p. 250 à 1 p. 125.000, l'agglutination des érythrocytes est complète pour les érythrocytes de bœuf.

Les concentrations supérieures ou inférieures paraissent sans action.

B. — TOXICITÉ DE L'INDIUM

Les propriétés toxiques proprement dites de l'indium furent recherchées expérimentalement par diverses méthodes.

I. — En employant la méthode au ver de terre.

Von Oettingen étudia comparativement l'action, d'une part de la solution de chlorure d'indium tamponnée avec du

citrate de sodium, et d'autre part de citrate de sodium seul.

Il ne constata pas de différence entre les deux solutions et il conclut que l'indium, sous forme de sel double, n'est probablement pas plus toxique que la solution de citrate de sodium seule.

D'autres animaux furent essayés dans le but de mettre en évidence les propriétés toxiques possibles de l'indium.

II. — En expérimentant sur des rats blancs.

1° *Par administration orale.* — Le sulfate d'indium, à une dose inférieure ou égale à 1 g. par kilogramme de poids d'animal, est bien résorbé, puisqu'on le retrouve dans le foie de ces animaux, mais il ne paraît pas provoquer de phénomène toxique.

Des doses plus élevées, 1 ou 2 g. par kilogramme de poids corporel, occasionnèrent la mort de l'animal quatre jours après l'absorption du produit (introduit par sonde stomacale). Il fut constaté une petite nécrose hémorragique au niveau de l'estomac.

Des doses légèrement supérieures à 2 g. par kilogramme ne semblent pas augmenter l'intensité des phénomènes décrits.

Toutes les doses précédentes furent administrées en une fois. Une autre série d'expériences fut faite où le métal, toujours administré *per os*, était introduit dans l'organisme en plusieurs fois dans une période de temps déterminée.

Ainsi, des rats blancs reçurent au cours de deux semaines et demie des doses de 4 à 6 g. par kilogramme d'animal. Ils supportèrent bien ce traitement.

Les auteurs purent constater l'apparition de l'indium dans les urines après quelques jours de traitement en même temps que des traces de sang dans les fèces. Dans quelques cas, ils constatèrent une chute modérée de poils. Chez tous ces animaux sacrifiés, la présence d'indium dans le foie fut décelée.

D'autres essais effectués pour se rendre compte de l'influence possible de l'indium sur la croissance de jeunes rats furent négatifs.

Des animaux ayant reçu 100 mg. de sulfate d'indium, journellement, pendant cinq semaines environ, ne se distinguèrent en rien, ni dans leur extérieur, ni dans leur croissance, des animaux de contrôle provenant de la même portée.

2° *Par voie sous-cutanée,* des doses comprises entre 0,15 et 1 g. de sulfate d'indium par kilogramme de poids amenèrent une paralysie des jambes et la mort de l'animal entre quatre et dix jours.

Cependant, dès les doses de 50 mg., on avait constaté déjà une diminution considérable du poids chez les animaux intoxiqués. L'indium fut retrouvé dans tous les viscères et même au niveau des poils.

III. — En expérimentant sur la souris blanche.

Le pouvoir toxique du chlorure d'indium en solution citratée fut étudié d'une façon systématique (V. Oettingen).

Injecté par voie sous-cutanée en solution de 0,215 g. par cm^3, en quantité variant de 0,1 cm^3 à 0,8 cm^3, il tue les animaux dans la journée même de l'injection; ce qui correspond à des doses de citrate d'indium variant de 0,74 à 6,88 g. par kilogramme d'animal.

Pour des doses comprises entre 0,452 à 0,083 g. par kilogramme de poids, les animaux meurent le troisième, quatrième et sixième jour.

En utilisant une solution de plus faible concentration (0,0117 g. de chlorure d'indium citraté par cm^3) pour des injections allant de 0,1 cm^3 à 0,4 cm^3, certains animaux survivent, d'autres meurent dans un temps qui s'échelonne du quatrième au onzième jour.

Enfin, en injectant des quantités allant de 0,2 cm^3 à 0,5 cm^3 d'une solution contenant 0,0043 g. de chlorure d'indium

citraté, les animaux survécurent dans la grande majorité des cas.

Les phénomènes morbides provoqués dans le cas où l'animal meurt sont essentiellement une dépression marquée avec paralysie du train postérieur. La respiration est rapide et spasmodique. On constate l'apparition de convulsions. Les animaux meurent par asphyxie. Aux doses subfatales, on constate de l'anémie et une perte de poids. Les animaux témoins traités par du chlorure de zinc, en quantités égales, ne présentèrent aucun des phénomènes que nous venons de signaler.

Von Oettingen conclut de ces recherches sur les souris que *la dose minima fatale est d'environ 0,06 g. de citrate d'indium par kilogramme* et que la mort peut venir avec un retard considérable. L'administration par voie buccale est moins toxique que par voie parentérale.

Ces souris supportèrent, sans effet apparent, une quantité totale de 24 g. d'hydroxyde d'indium pur par kilogramme, en administration continue ayant duré deux semaines.

IV. — Chez le Lapin.

Cet animal ne paraît guère plus sensible que la souris. Par voie buccale les doses de 0,50 g. par kilogramme de poids paraissent sans effet.

A la dose de 1 g. par kilogramme, on ne constate que quelques spasmes de l'arrière-train ainsi qu'un amaigrissement marqué, le tout suivi d'un rétablissement intégral.

De 1,3 à 2 g. par kilogramme de poids, les animaux mouraient dans un délai compris entre huit et douze jours. On constate de l'anorexie, de l'oligurie et une perte de poids pouvant atteindre de 25 à 35 p. 100. Du côté musculaire, à signaler paralysie et crampes. L'examen du cadavre a montré des phénomènes de néphrite, des nécroses superficielles de la muqueuse de l'estomac et des hémorragies rénales.

V. — Chez le Chien.

Par voie buccale la dose de 0,1 g. de sulfate d'indium par kilogramme de poids ne provoque qu'une légère diarrhée.

VI. — Chez le Singe *(Macacus rhesus)*.

La dose de 0,25 g. *per os* ne provoque aucun symptôme, alors que pour 2 g. l'animal fut pris de vomissements répétés une demi-heure après l'absorption.

C. — RECHERCHES PERSONNELLES.

I. — Sur des animaux a sang froid.

a) *Grenouilles.*

Ayant eu l'occasion d'avoir à notre disposition un lot de Grenouilles *(Rana agilis)*, nous avons essayé de faire sur cet animal quelques expériences de toxicité.

L'action de l'indium sur la Grenouille par voie intralymphatique est bien connue et elle ne provoque comme manifestation que des symptômes de paralysie. Des doses de 1,5 à 5 mg. de sulfate d'indium par gramme de poids provoquent la mort dans un temps compris entre une demi-heure et deux heures. A doses moindres, l'animal meurt au bout de une à trois semaines après l'administration, ce qui nous paraît un résultat sujet à critiques. La dose léthale minima serait située entre 0,6 et 0,8 mg. de sulfate d'indium par gramme d'animal. On a pu retrouver ce métal dans le foie des animaux ayant succombé à l'intoxication.

Les chiffres obtenus pour la toxicité sur la Grenouille ne présentent pas, à notre sens, un intérêt très grand. Ils sont plus intéressants à comparer avec ceux que l'on pourrait

obtenir avec les deux métaux très voisins de l'indium au point de vue chimique : l'aluminium et le zinc.

Donc, en nous servant comme base des chiffres indiqués par les auteurs, nous avons effectué des expériences comparatives entre l'indium, l'aluminium et le zinc.

Pour cela, nous avons préparé des solutions contenant exactement les mêmes proportions de ces trois métaux et nous les avons injectées dans les sacs lymphatiques de Grenouilles disposées en trois groupes.

Nous avons, en effet, opéré dans une première série sur trois groupes de six Grenouilles, recevant chacune 2,9 mg. de métal, sous un volume de 2/10e de centimètre cube.

Les animaux étaient tous de poids très voisins (variant entre 4 et 5 g.). Chaque individu était placé dans un même bocal et observé pendant vingt-quatre heures.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Pour l'indium, quatre de nos animaux moururent dans un temps compris entre deux heures et vingt-deux heures après l'injection; deux survécurent. Pas grand chose à signaler sur les symptômes, sauf une certaine paralysie chez tous les animaux.

Pour l'aluminium, nos six animaux moururent dans un délai compris entre une heure quinze minutes et quatre heures.

Pour le zinc, tous les animaux moururent entre une heure quinze minutes et dix-huit heures.

Déjà, ce premier résultat nous permettait de constater que l'indium paraissait moins toxique que le zinc et l'aluminium.

Nous avons voulu le confirmer par une deuxième série d'expériences en utilisant des doses deux fois moindres de chacun de ces métaux, c'est-à-dire que nous n'avons injecté que 1/10e de cm^3 au lieu de 2/10.

Nous avons opéré avec le même protocole décrit précédemment. Les résultats obtenus confirmèrent pour la classification de toxicité les premières recherches.

En effet, pour *l'indium* : quatre animaux survécurent au bout de vingt-quatre heures;

Deux seulement pour *l'aluminium;*

Aucun pour le *zinc.*

Nous retrouvons donc là, par ordre décroissant de toxicité : zinc, aluminium, indium.

B) *Poissons.*

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons recherché si nous ne pourrions pas mettre en évidence la différence de toxicité de ces métaux si voisins par une autre méthode, inspirée de la technique toxicologique classique de Lopez Lomba [24]. Celle-ci consiste essentiellement à mettre en évidence la toxicité d'un corps soluble dans l'eau en employant comme animal test le poisson.

Le protocole classique emploie les épinoches ou les vairons. Mais comme nous n'avons pu nous procurer des poissons de cette espèce, nous nous sommes servi de Gambusies *(Gambusias Hellbrocki).* Ces animaux, qui sont vivipares, sont très petits et permettent de n'utiliser que de faibles quantités de produit. En effet, le poids de six poissons séchés était pour nos expériences de 1,039 g., ce qui fait environ 16 cg. par animal.

Le protocole expérimental est le suivant :

Chaque poisson est placé dans un petit flacon contenant 25 $c.m^3$ d'eau ordinaire à laquelle on ajoute :

V gouttes de solution à 10 p. 100 de carbonate de Na;

IV gouttes de solution à 12 p. 100 de sels biliaires.

Les petits flacons sont disposés dans un cristallisoir où on établit une circulation d'eau. Nous avons disposé six flacons pour l'indium, six pour le zinc et six pour l'aluminium, en conservant toujours un animal témoin.

La température de l'eau était de 20°.

Les animaux ont été observés pendant vingt-quatre heures.

Dans chaque expérience, nous avons incorporé 1 cm^3 de solution correspondant à 14,6 mg. de métal.

Pour l'indium, tous les poissons survécurent.

Pour l'aluminium, un seul survécut.

Pour le zinc, trois moururent trois heures après le début de l'expérience et le reste le lendemain.

Nous avons recommencé deux nouvelles séries d'expériences avec le zinc et l'aluminium, en utilisant des doses plus faibles :

0.50 cm^3 (ce qui correspond à 7,25 mg.) ;

0,80 cm^3 (ce qui correspond à 11,2 mg. de métal).

A ces doses,

Pour le zinc, aucun poisson ne survécut.

Pour l'aluminium, deux poissons survécurent avec 0,50 cm^3 ; un seul avec 0,80 cm^3.

Rien de particulier à signaler dans l'attitude des animaux.

Quelquefois, on constate des périodes pendant lesquelles ils paraissent morts et flottent le ventre en l'air, puis brusquement ils reprennent vie et ainsi de suite jusqu'à la mort réelle.

Toujours dans le même ordre d'expériences, nous avons essayé un autre test signalé par Lopez-Lomba, à savoir sur le poisson vivant l'apparition de colorations spéciales lorsqu'on humecte certaines parties de son tégument avec des poisons divers. L'animal de choix est toujours l'épinoche et le vairon.

Nous avons utilisé de jeunes carpes d'un poids moyen de 20 g. et le protocole expérimental est le suivant :

Trois poissons sont sortis de l'aquarium, lavés rapidement avec une solution de CO_3Na_2 à 1 p. 100, puis fixés sur une planchette en liège recouverte d'un papier blanc. On trace alors sur chacun des poissons trois raies transversales avec une pipette effilée. Un animal étant traité avec la solution d'indium dont nous avons déjà parlé, un autre avec la solution d'aluminium, le troisième avec celle de zinc.

Nous avons bien constaté, au bout de quinze minutes, l'apparition au niveau du frottis de certaines zones qui nous

ont paru plus moirées que le reste de l'animal, mais d'une part ces caractères n'avaient rien de très net et, d'autre part, nous n'avons constaté aucune différence entre les trois solutions.

Ces expériences ont été recommencées deux fois sans plus de résultat.

Nous pouvons conclure que ce test ne donne aucune indication dans le cas qui nous intéresse.

Les expériences que nous avons faites et dont nous avons donné les résultats sont naturellement fragmentaires et incomplètes par suite du petit nombre d'animaux utilisés.

Néanmoins, elles nous ont permis de constater que l'indium est moins toxique que l'aluminium et le zinc et, en quelque sorte, d'établir une graduation dans l'ordre de toxicité en trouvant pour l'indium une place dans la classification toxicologique après l'aluminium et le zinc, *pour les animaux à sang froid.*

II. — Sur des rats blancs.

Nous avons réalisé un certain nombre d'expériences sur les rats blancs, ce qui nous a permis de compléter chez les Mammifères les recherches antérieures effectuées uniquement sur des animaux à sang froid.

Comme précédemment, nous n'avons pu faire autant d'expériences que nous aurions désiré, n'ayant pu nous procurer qu'un nombre restreint d'animaux.

Nous avons toujours administré parallèlement le zinc, l'aluminium et l'indium, puisque nous visions à obtenir, plutôt qu'un chiffre absolu, une échelle comparative de toxicité de ces trois animaux.

a) *L'Indium.*

Nous nous sommes inspiré pour la première dose à injecter des chiffres donnés par V. Œttingen. Ce dernier, avec

des quantités variant entre 55 et 77 mg. par kilogramme d'animal, avait des résultats variables : certains animaux mouraient, d'autres survivaient.

Première série d'expériences :

Dose adoptée : 50 mg./kg.

L'administration fut faite par voie sous-cutanée, en une seule fois.

La solution employée était telle que 1 cm^3 contenait 4 mg. d'indium sous forme d'une solution citratée de chlorure. Le volume de la solution injectée était compris entre 0,75 cm^3 et 0,90 cm^3.

Les six individus utilisés pesaient de 57 g. à 70 g.

Tous les animaux moururent entre le quatrième et le sixième jour.

Pesés journellement, ils montrèrent dans l'ensemble une baisse de poids constante avec quelquefois une petite reprise vers le troisième jour.

Deuxième série d'expériences :

Dose adoptée : 25 mg./kg.

La solution d'indium utilisée était la même que la précédente. Le volume injecté a varié entre 1,25 cm^3 et 0,71 cm^3, les rats utilisés étant de poids nettement supérieur à ceux de la série précédente.

Opérant également sur six animaux, *tous moururent entre le quatrième et le sixième jour.*

Comme les premiers, ces animaux montrèrent dans l'ensemble une diminution de leur poids, la chute étant surtout marquée le jour suivant l'injection. Puis le poids avait tendance à se relever et quelquefois les animaux morts pesaient autant qu'avant l'expérience.

Troisième série d'expériences :

Dose adoptée : 12,5 mg./kg.

Les rats utilisés pesaient à peu près comme les précédents.

Le volume de la solution injectée a varié de 0,34 cm³ à 0,68 cm³.

Trois de ces animaux moururent du quatrième au sixième jour, les autres survécurent sans lésion permanente.

Avec ce résultat, nous nous rapprochons des chiffres recherchés par la méthode de Trevan qui consiste, comme on le sait, à déterminer la dose qui tue 50 p. 100 des animaux en expérience.

Tous ces animaux traités par l'indium présentèrent les principaux symptômes d'intoxication suivants :

Quelle que soit la dose administrée, c'était seulement le deuxième ou le troisième jour après la piqûre que le rat commençait à manifester des signes pathologiques, devenant prostré, se mettant en boule, avec le poil hérissé et terne. Il présentait de la dyspnée et de l'anorexie (ces signes étant les seuls observés).

Dans le cas de survie, l'animal revient progressivement mais lentement à son état normal. Signalons enfin que nous n'avons jamais observé d'abcès ou d'eschare au point d'injection.

Voici quelques protocoles expérimentaux :

Rat n° 4. — Poids : 64 g. Indium injecté : 0,50 mg./kg.
Soit 3,2 mg. contenus dans 0,8 cm³.
Début de l'expérience : 19 juin.

Dates	20	21	22	23	24 (mort le soir).
Poids (en g.)	66	73	62	62	59

Rat n° 5. — Poids : 57 g. Indium injecté : 0,50 mg./kg.
Soit 3 mg. contenus dans 0,75 cm³.
Début de l'expérience : 19 juin.

Dates	20	21	22	23 (mort dans l'après-midi).
Poids (en g.)	54	51	46	53

Rat n° 6. — Poids : 70 g. Indium injecté : 0,50 mg./kg.
Soit 3,6 mg. contenus dans 0,9 cm³.
Début de l'expérience : 19 juin.

Dates	20	21	22	23 (mort dans l'après-midi).
Poids (en g.)	66	73	62	65

Rat n° 7. — Poids : 171 g. Indium injecté : 25 mg./kg.
Soit 4,25 mg. contenus dans 1,1 cm^3.
Début de l'expérience : 27 juin.

Dates	28	29 (mort dans la nuit du 29 au 30).
Poids (en g.)	153	165

Rat n° 8. — Poids : 202 g. Indium injecté : 25 mg./kg.
Soit 5 mg. contenus dans 1,25 cm^3.
Début de l'expérience : 27 juin.

Dates	28	29 (mort dans la nuit du 29 au 30).
Poids (en g.)	141	145

Rat n° 9. — Poids : 144 g. Indium injecté : 25 mg./kg.
Soit 3,6 mg. contenus dans 0,9 cm^3.
Début de l'expérience : 27 juin.

Dates	28	29	30 (mort le 1er juillet matin).
Poids (en g.)	134	139	138

Rat n° 21. — Poids : 134 g. Indium injecté : 25 mg./kg.
Soit 3,35 mg. contenus dans 0,83 cm^3.
Début de l'expérience : 4 juillet.

Dates	5	6	7	8 (mort dans l'après-midi).
Poids (en g.)	119	127	130	130

Rat n° 25. — Poids : 139 g. Indium injecté : 12,5 mg./kg.
Soit 1,73 mg. contenus dans 0,43 cm^3.
Début de l'expérience : 11 juillet.

Dates	12	13	14	15	2 août	10 août
Poids (en g.)	110	120	120	136	146	150

Rat n° 26. — Poids : 110 g. Indium injecté : 12,5 mg./kg.
Soit 1,37 mg. contenus dans 0,34 cm^3.
Début de l'expérience : 11 juillet.

Dates	12	13	14 (mort le soir).
Poids (en g.)	100	110	115

Rat n° 31. — Poids : 200 g. Indium injecté : 12,5 mg./kg.
Soit 2,5 mg. contenus dans 0,6 cm^3.
Début de l'expérience : 19 juillet.

Dates	20	21	22	23	24	25 (mort dans la nuit).
Poids (en g.)	185	130	200	205	200	205

Rat n° 32. — Poids : 220 g. Indium injecté : 12,5 mg./kg.
Soit 2,75 mg. contenus dans 0,68 cm^3.
Début de l'expérience : 19 juillet.

Dates	20	21	22	2 août	5 août.
Poids (en g.)	210	215	220	230	235

B) *Aluminium.*

Nous avons utilisé une solution contenant en aluminium la même quantité de métal que la solution d'indium précédente, tamponnée par la même quantité de citrate de sodium.

Une seule série d'expériences :

Dose adoptée : 50 mg./kg.

Cette dose, nous l'avons vu, provoque la mort dans le cas de l'indium.

Sur six animaux traités : *aucun ne mourut.*

Comme manifestation du trouble que peut amener chez l'animal l'administration de ce métal, on ne peut guère signaler qu'une chute de poids constante et assez nette le lendemain de l'injection.

Par ailleurs, rien à noter comme le montrent suffisamment les protocoles expérimentaux suivants :

Rat n° 1. — Poids : 82 g. Aluminium injecté : 50 mg./kg.
Soit 4 mg. contenus dans 1 cm³.
Début de l'expérience : 16 juin.

Dates	17	18	19	20	27	10 juillet
Poids (en g.)	76	87	85	89	93	105

Rat n° 2. — Poids : 80 g. Aluminium injecté : 50 mg./kg.
Soit 4 mg. contenus dans 1 cm³.
Début de l'expérience : 16 juin.

Dates	17	18	19	20	27	10 juillet
Poids (en g.)	71	73	73	73	79	81

Rat n° 3. — Poids : 80 g. Aluminium injecté : 50 mg./kg.
Soit 4 mg. contenus dans 1 cm³.
Début de l'expérience : 16 juin.

Dates	17	18	19	20	27	10 juillet
Poids (en g.)	75	84	86	87	91	100

C) *Zinc.*

Nous nous sommes inspiré des résultats obtenus avec l'indium et l'aluminium,

Nous avons choisi comme dose à injecter 12,5 mg./kg., dose qui, rappelons-le, pour l'indium provoque la mort de 50 p. 100 des animaux et qui, pour l'aluminium, n'est certainement pas une dose léthale puisque 50 mg./kg., chiffre bien supérieur, ne provoque rien.

Nous nous sommes servi d'une solution contenant la même quantité de zinc que la solution d'indium précédente, tamponnée par la même quantité de citrate de sodium.

Nous avons utilisé six rats avec le même protocole expérimental que précédemment.

Aucun des animaux traités ne mourut, mais nous devons signaler ce fait constant et véritablement caractéristique qui a été l'apparition au point d'injection d'un placard purulent avec une zone centrale indurée. Ce placard, enlevé à la pince, délimite une région saine allant jusqu'au péritoine. La cicatrisation, aidée par des soins antiseptiques, s'est faite rapidement sans séquelle apparente.

Voici deux protocoles expérimentaux :

Rat n° 30. — Poids : 190 g. Zinc injecté : 12,5 mg./kg.
Soit 2,37 mg. contenus dans 0,59 cm³.
Début de l'expérience : 11 juillet.

Dates	12	13	19	21	1er août.
Poids (en g.)	185	191	137	207	

Rat n° 33. — Poids : 207 g. Zinc injecté : 12,5 mg./kg.
Soit 2,5 mg. contenus dans 0,62 cm³.
Début de l'expérience : 19 juillet.

Dates	20	21	26	1er août	10 août.
Poids (en g.)	180	200	210	205	220

Ces résultats ne sont pas en accord parfait avec ceux obtenus pour les animaux à sang froid et qui nous avaient permis une ligne de comparaison entre les trois métaux étudiés. Nous avons vu que la toxicité allait croissante de l'aluminium au zinc, en passant par l'indium. Or, il paraîtrait ici *que ce serait l'indium le plus toxique des trois.*

Nous devons remarquer qu'il est possible qu'à la faveur de l'abcès provoqué par l'injection sous-cutanée du zinc,

une grande partie de ce métal puisse s'éliminer grâce au processus escharotique, ce qui permet à l'animal d'éviter l'intoxication générale. Cette toxicité locale est la manifestation des propriétés nécrosantes et caustiques des sels de zinc.

Par ailleurs, cette différence observée dans les résultats est explicable par le fait qu'un mammifère est plus réceptif, au point de vue local comme au point de vue général, qu'un animal à sang froid.

Les chiffres que nous donnons ont donc, comme nous le désirions, une valeur plus relative qu'absolue puisque, nous le répétons, nous avons cherché à établir une comparaison entre la toxicité de ces métaux très voisins. Dans l'ensemble, les résultats que nous avons obtenus confirment ce que l'on sait déjà de leurs propriétés toxiques : chez le rat, l'indium apparaît assez actif, ce qui explique peut-être qu'il soit thérapeutiquement, en tant que métal, plus intéressant que l'aluminium et le zinc.

CHAPITRE II

Principales propriétés pharmacodynamiques de l'indium.

A. — ACTION SUR LA CIRCULATION.

Des expériences réalisées sur le cœur isolé de Grenouille montrèrent qu'il faut arriver à des concentrations de 1/200.000 à 1/10.000 pour constater une diminution minime et passagère des contractions cardiaques.

Les concentrations supérieures, de 1/50.000 à 1/12.500 de chlorure d'indium, provoquent généralement un arrêt diastolique du cœur, que les lavages ne peuvent lever.

Pour des concentrations de 1/5.000 à 1/1.000, l'arrêt diastolique irréversible est amené en quelques secondes.

Les auteurs signalent à ce sujet que les solutions de chlorure d'indium anciennes sont moins actives que les solutions fraîches.

Celles de sulfate d'indium ont la même action que celles de chlorure.

Enfin, l'atropine ne modifie pas les phénomènes indiqués.

Sur les vaisseaux, en utilisant la méthode Lœwen Trendelenburg, on constate un certain effet de constriction pour la dose limite de 1 cm^3 d'une solution à 1/80.000.

Sur la pression artérielle du lapin uréthanisé, l'indium par voie sous-cutanée, à la dose de 0,54 g. de citrate par

kilogramme, ne produit qu'un effet très retardé puisque les auteurs signalent seulement, au bout de sept heures, une chute lente et régulière de la pression sanguine, tandis que l'amplitude des battements du cœur, d'abord accélérée, s'arrête soudain en diastole.

B. — ACTION SUR LA RESPIRATION.

Sur le lapin, on constate en même temps que les phénomènes dont nous venons de parler une stimulation qui prend fin en même temps que s'arrête le cœur.

C. — ACTION SUR LES REINS.

Les auteurs s'accordent à signaler ses propriétés toxiques et l'apparition de phénomènes de néphrites décelables par les méthodes de l'histologie pathologique. Nous reparlerons de cette action en détail dans la quatrième partie.

Par ailleurs, l'indium ne paraît pas avoir d'action sur la diurèse.

D. — SUR LES AUTRES APPAREILS PHYSIOLOGIQUES.

Ce métal ne semble pas avoir d'action bien nette en dehors des manifestations de toxicité au niveau du foie et de l'intestin que nous avons signalées précédemment.

En définitive, comme nous le laissons prévoir au début de l'étude pharmacologique, l'indium ne paraît pas posséder un intérêt très marqué, car ce métal n'a pas de propriétés pharmacodynamiques bien originales; ce qui fait que la plupart des auteurs l'avaient rattaché à l'aluminium, par suite de l'absence de caractères bien marqués.

D'autres auteurs ont signalé que sa résorption et son excrétion le rapprochaient du mercure qui, on le sait, lèse

assez facilement les appareils rénaux et hépatiques, tout comme le fait à un degré moindre l'indium.

Enfin, certains ont rapproché l'indium du bismuth, par suite de certaines ressemblances chimiques, et ont suggéré l'emploi du premier comme médicament antisyphilitique.

En définitive, nos expériences noús ont permis de nous rendre compte de la faible toxicité de l'indium et, d'autre part, pour ce que nous avons fait, d'essayer de le placer dans la classification toxicologique des métaux à côté de l'aluminium et du zinc, ses voisins chimiques.

QUATRIÈME PARTIE

ÉTUDE HISTOLOGIQUE DES LÉSIONS PRODUITES EXPÉRIMENTALEMENT PAR L'INDIUM

CHAPITRE PREMIER

Protocole opératoire.

Dans cette quatrième partie, notre but a été de préciser le tableau lésionnel de l'état pathologique consécutif à l'intoxication par l'indium. Le premier auteur qui semble s'être intéressé à cette question est Goldblatt cité par Von Œttingen [33]. Les animaux soumis à son expérimentation présentaient des lésions du rein et du foie.

Hans Steide, nous l'avons vu, signala chez le lapin soumis à des injections de sulfate d'indium des lésions rénales du type dégénératif et nécrotique, mais il ne remarqua aucune modification du foie. Ces auteurs s'étant attachés surtout au côté toxicologique de la question, il nous a paru intéressant d'étudier, d'une manière systématique, les lésions éventuelles pouvant être produites par un corps dont la toxicité par voie parentérale a été démontrée et dont nous avons précisé les limites dans la troisième partie de ce travail.

Nous avons soumis divers lots d'animaux à des injections de sel d'indium afin de produire des intoxications aiguës et subaiguës. Les prélèvements des divers organes ont été effectués, en vue de leur examen histo-pathologique, au fur et à mesure des décès.

Animaux :

Nous avons utilisé, pour ces expériences, une trentaine d'animaux : quelques rats blancs mais surtout des souris blanches, mâles et femelles, sans distinction de sexe (voir tableau page 79).

Notre choix s'est fixé sur la souris blanche pour différentes raisons : d'abord, parce que nous avions certaines données, quoique imprécises, sur la dose minima mortelle de cet animal ; ensuite, ne disposant que de peu de métal, il nous a fallu utiliser un animal de faible poids : les rats ne dépassaient pas 120 grammes et les souris oscillaient entre 10 et 20 grammes. Les difficultés actuelles ne nous ont pas permis d'utiliser des animaux de même souche, mais de deux provenances différentes.

Les conditions de vie de ces animaux étaient semblables tant pour le témoin que pour les animaux infestés, les seuls facteurs variables étant la quantité d'indium injectée et le rythme des injections.

Nos investigations ont porté sur des animaux morts intoxiqués.

Sel d'indium utilisé :

Nous avons utilisé une solution de chlorure d'indium tamponnée avec du citrate de sodium. La solution-mère est telle que 1 cm^3 contient 5 mg. d'indium métal. Cette solution est diluée au moment de l'emploi de telle sorte que le volume injecté qui est fonction du poids est toujours compris entre 0,5 cm^3 et 1 cm^3.

TABLEAU RÉSUMANT LES DIVERSES EXPÉRIENCES D'INTOXICATION PAR L'INDIUM, CHEZ LE RAT ET LA SOURIS

ANIMAL N°	ESPÈCE	SEXE	POIDS de l'animal au 1er jour de l'expérience (en g.)	POIDS de l'animal mort (en g.)	POIDS (en mg.) d'indium métal injecté	INJECTIONS		SURVIE de l'animal (en jours)
						nombre	rythme	
4	Rat	♂	64	59	3,2	1	»	5
5	Rat	♂	57	53	3	1	»	4
6	Rat	♀	70	65	3,6	1	»	4
7	Rat	♀	171	165	4,25	1	»	2
8	Rat	♂	202	145	5	1	»	2
9	Rat	♂	144	138	3,6	1	»	3
20	Rat	♂	115	115	2,85	1	»	3
21	Rat	♀	134	130	3,35	1	»	4
22	Rat	♂	114	115	2,85	1	»	3
25	Rat	♀	139	150	1,73	1	»	survie
26	Rat	♂	110	105	1,37	1	»	4
31	Rat	♂	200	210	2,5	1	»	6
32	Rat	♀	220	230	2,75	1	»	survie
2	Souris	♀	11	9	0,5	1	»	1
10	Souris	♂	17	15	0,03	1	»	2
1	Souris	♂	13	11	1,30	2	Tous les 2 jours	3
3	Souris	♂	14	15	1,50	2	—	4
4	Souris	♂	21	18	0,30	2	—	6
5	Souris	♀	18	11	0,54	4	—	9
11	Souris	♀	17	13	0,16	5	—	13
13	Souris	♂	17	12	0,21	6	—	13
14	Souris	♂	17	16	0,12	3	—	5
15	Souris	♀	17	10	0,11	6	—	13
16	Souris	♀	17	11	0,12	7	—	13
12	Souris	♀	17	16	0,26	6	Tous les 2 et 3 jours alternativement	18
17	Souris	♂	18	11	0,12	7	Tous les 2 jours	15

Préparation de la solution :

Peser à la balance de précision 50 mg. d'indium. Les introduire dans un ballon jaugé de 10 cm^3 propre et sec. Ajouter 2 cm^3 d'eau distillée bouillie puis XV gouttes d'acide chlorhydrique concentré. A froid, l'attaque du métal est extrêmement lente. Elle est considérablement activée au bain-marie à 70°. La dissolution complète du métal se fait en deux heures environ.

Ajouter 0,5 g. d'acide citrique. Attendre la dissolution. Refroidir. Introduire par petites parcelles du CO_3Na_2 pur R.P. jusqu'à apparition d'un trouble blanc d'hydrate d'indium. Dissoudre ce trouble dans ClH N/10 introduit goutte à goutte.

La disparition de la dernière trace d'hydrate correspond au pH le plus bas que l'on puisse atteindre. Mesuré, il indique 7,2. Compléter à 10 cm^3 avec de l'eau distillée bouillie. Cette solution est très concentrée en citrate et chlorure de sodium.

Elle a été conservée pendant tout le temps de l'expérience à la glacière.

Injections :

La toxicité de l'indium *per os* étant très faible, nous avons utilisé la voie sous-cutanée. Le siège des injections était habituellement dans la région mammaire droite ou gauche toujours du même côté. La fréquence des injections était d'une tous les deux jours.

Prélèvements :

Ils ont été effectués immédiatement après la mort ou après séjour en glacière de quelques heures. Les fixateurs utilisés ont été soit le liquide de Bouin, soit le formol salé en solution neutre.

Les coupes ont été faites par les méthodes histologiques habituelles après inclusion à la paraffine et colorations diverses : hématéine-éosine, Van Gieson. Fontana.

CHAPITRE II

Constatations cliniques et hématologiques.

Nous avons expérimenté suivant des processus différents visant à obtenir :

D'une part, des intoxications suraiguës de peu d'intérêt du point de vue lésionnel;

D'autre part, des intoxications aiguës et subaiguës qui ont retenu particulièrement notre attention.

1° Les intoxications suraiguës sont celles qui déterminent la mort de l'animal en moins de soixante heures.

2° Pour les intoxications aiguës, nous avons considéré les animaux morts entre le troisième et le sixième jour après la date de la première injection et ayant reçu au total entre 0,05 et 0,10 mg. d'indium métal par gramme d'animal.

3° Pour les intoxications subaiguës, nous avons considéré les animaux morts entre le sixième et le dix-septième jour après la date de la première injection et ayant reçu au total des doses oscillant entre 0,007 et 0,03 mg. d'indium métal par gramme d'animal.

Observations cliniques.

1° En ce qui concerne les intoxications suraiguës, il ne nous a pas été permis de noter de signes nets sinon l'agitation et la mise en boule de l'animal dans les minutes qui suivent l'injection.

2° Dans le cas des intoxications aiguës, tout de suite après

les injections, les animaux font de petits soubresauts, les poils se hérissent; ils font la toupie ou se mettent en boule. Ils présentent parfois de la dyspnée. Dès le deuxième jour, il y a perte de poids, les saillies osseuses deviennent proéminentes ce qui donne aux animaux un aspect anguleux. Au siège des injections apparaît une large zone de tuméfaction réactionnelle indurée dans la région hypodermique, donnant à l'ensemble l'aspect d'un placard inflammatoire.

3° Dans le cas des intoxications subaiguës, on retrouve le même tableau clinique auquel s'ajoute la décoloration des matières fécales apparaissant dès le cinquième jour, les selles deviennent jaunes verdâtres mais gardent toujours une consistance dure. Quatre animaux ont présenté de la diarrhée sanglante à la phase terminale de l'intoxication. Le poids baisse régulièrement, les animaux se mettent en boule, sont inertes et paraissent avoir perdu la mobilité de leur rachis. Le placard hypodermique au siège de l'injection prend une importance plus grande et provoque des troubles de la locomotion, notamment il provoque une diminution de la mobilité du train postérieur par gêne mécanique. Les poils deviennent ternes et ils tombent spontanément à la moindre traction en larges placards mettant à nu une peau sèche. Les animaux meurent dans un état de misère physiologique extrême; ils paraissent surtout deshydratés.

Recherches hématologiques.

Cet état de cachexie avancée nous a amené à rechercher s'il existait ou non des modifications de la formule sanguine au cours de ces intoxications par l'indium. Nous avons soumis un lot de sept animaux (comprenant deux témoins) à des intoxications aiguës et subaiguës selon notre protocole expérimental. Les prélèvements sanguins ont été effectués à l'extrémité de la queue trois fois par semaine, les jours où l'animal ne recevait pas d'injection. Chacun de ces prélèvements a été comparé avec ceux du témoin pratiqués aux

mêmes jours. L'expérience a duré vingt-quatre jours; voici le tableau qu'elle nous a permis d'établir (pages 84 et 85).

Sachant que la formule sanguine de la souris blanche est sujette à de multiples variations qui, comme on le sait, ne sont pas toujours explicables, il ne nous a pas été permis de tirer de conclusion clinique des modifications des chiffres de la formule sanguine qui apparaissent dans ce tableau.

Néanmoins, ce tableau nous montre qu'il n'y a pas d'abaissement massif du nombre de globules rouges ni de modification du nombre des globules blancs par rapport au témoin.

MODIFICATIONS DU NOMBRE DES GLOBULES SANGUINS, CHEZ L.

Jours	Témoin		Intoxication aigue : en deux injections 0,0075 mg. d'indium par gramme d'animal.			
	Souris n° 30		Souris n° 31		Souris n° 32	
	Globules blancs.	Globules rouges.	Globules blancs.	Globules rouges.	Globules blancs.	Globules rouges.
1er	5.400	7.600.000	4.000	7.400.000	6.400	7.600.000
3e	5.600	7.100.000	7.000	6.000.000	7.000	7.100.000
5e	6.000	7.400.000	Morte		Morte	
7e	6.000	6.900.000	—		—	
9e	5.600	6.500.000	—		—	
11e	7.000	6.700.000	—		—	
13e	5.600	4.100.000	—		—	
15e	6.000	5.800.000	—		—	
17e	5.200	5.400.000	—		—	
19e	5.600	5.200.000	—		—	
21e	5.400	5.600.000	—		—	
23e	5.000	5.400.000	—		—	
25e	5.200	5.400.000	—		—	

OURIS, APRÈS INTOXICATIONS AIGUË ET SURAIGUË PAR L'INDIUM

Intoxication suraiguë : 0.001 mg. par gramme d'animal.

Souris n° 33		Souris n° 34		Souris n° 35	
Globules blancs.	Globules rouges.	Globules blancs.	Globules rouges.	Globules blancs.	Globules rouges.
4.000	6.600.000	5.600	5.200.000	5.000	7.300.000
4.000	8.000.000	7.200	7.600.000	5.400	7.400.000
4.000	5.100.000	4.000	7.400.000	4.800	6.700.000
5.000	6.000.000	5.000	7.500.000	6.000	6.200.000
6.000	6.200.000	5.600	7.400.000	6.000	6.100.000
5.000	3.000.000	5.000	6.700.000	5.000	4.000.000
6.000	4.500.000	6.000	7.400.000	5.000	4.000.000
6.000	5.100.000	5.000	5.200.000	5.000	3.800.000
4.000	5.400.000	5.000	6.000.000	6.400	5.600.000
Morte		5.600	6.200.000	5.000	5.400.000
—		Morte		6.000	6.000.000
—		—		5.000	4.500.000
—		—		Morte	

CHAPITRE III

Constatations anatomo-pathologiques.

A. — CONSTATATIONS MACROSCOPIQUES.

Elles sont faites au cours des autopsies.

1° *Intoxication suraiguë.* — On constate seulement de la congestion des viscères, particulièrement bien visible au niveau des poumons où elle s'accompagne de nombreuses taches ecchymotiques de Tardieu. La vessie est généralement vide.

2° *Intoxication aiguë.* — On constate des lésions du type congestif au niveau :

— du foie, qui prend une coloration vineuse;

— des poumons, qui sont le plus souvent parsemés de taches ecchymotiques de Tardieu;

— de l'encéphale.

La vessie est vide le plus souvent.

3° *Intoxication subaiguë.* — Les lésions du type congestif que nous avons trouvées dans l'intoxication aiguë ne se retrouvent pas d'une manière aussi nette. Il y a toutefois de la congestion des parenchymes pulmonaire et hépatique.

Le placard hypodermique induré du siège de l'injection prend des proportions plus grandes et a une consistance beaucoup plus cartonnée. Nous avons vu chez plusieurs animaux de la nécrose de la paroi à ce niveau.

Chez trois rats ayant subi antérieurement une carence complète en matière azotée, nous avons constaté de l'ictère généralisé.

B. — CONSTATATIONS MICROSCOPIQUES.

I. — Etude analytique des lésions de chaque animal.

a) *Intoxication suraiguë.*

SOURIS N° 2.

(0,05 mg. d'indium par gramme d'animal).

A reçu en une seule injection 0,5 mg. : morte le lendemain.

Foie. — Cet organe présente des lésions hépatiques antérieures sous forme : de foyers abcédés à divers stades évolutifs : type suppuration ou enkystement conjonctif de la lésion suppurée, et de prolifération diffuse des cellules de Kuppfer de type plutôt fibroblastique avec inégalité de volume des cellules hépatiques et de leur noyau. Ce type de lésion, que l'on retrouvera chez d'autres animaux, peut être mis sur le compte d'un processus infectieux en activité.

Indépendamment de ces lésions, on constate l'existence de vastes plages de dégénérescence nécrotique du tissu hépatique. Sur de très vastes étendues, toute structure a disparu. Le tissu est transformé en une substance homogène, très légèrement acidophile, ressemblant par son aspect histologique au caseum tuberculeux. Soulignons que ce processus intéresse, d'une façon massive, tous les tissus, à la manière d'un infarctus. Lorsqu'un petit foyer purulent est compris dans la zone nécrotique, il subit, lui aussi, le même sort. L'armature conjonctive du tissu hépatique résiste mieux au processus de destruction que les autres éléments constitutifs et la coloration spéciale de Van Gieson permet encore d'y mettre en évidence les fibres conjonctives. Les vaisseaux qui occupent la zone de nécrose sont gorgés de sang. Il n'y a pas, à la périphérie de ces foyers, de bordure réactionnelle spéciale; on passe insensiblement du tissu nécrosé au tissu sain.

La pathogénie de ces lésions paraît être infarctoïde, les vaisseaux sont congestionnés dans les autres parties du foie et en particulier le système sus-hépatique.

Poumon. — Congestion avec petits foyers d'allure hémorragique, siégeant surtout dans la partie centrale vers le hile aux abords des gros vaisseaux.

Lésions discrètes d'alvéolite hémorragique et œdémateuse combinées, intéressant les parties corticales : congestion régulière des vaisseaux des parois alvéolaires, épaississant considérablement la trame. Les cavités bronchiques contiennent quelquefois du sang.

En somme, il s'agit surtout de lésions circulatoires, sans réaction particulière de l'endothélium alvéolaire.

Cœur. — La plupart des fibres sont étroites, comme ratatinées et la grande majorité subit une dégénérescence hyaline, encore incomplète. La striation transversale n'est plus visible en général, sauf pour quelques fibres où on la devine. La striation longitudinale est encore visible sur la plupart des éléments. Aucune réaction interstitielle. La dégénérescence hyaline apparaît en jaune brun avec le Van Gieson.

La coloration à l'hématéine-éosine donne : soit un aspect trouble du protoplasma, soit quelquefois un aspect peigné de la striation longitudinale. Le noyau ne paraît pas spécialement intéressé.

SOURIS N° 10.

(0,0015 mg. d'indium par gramme d'animal).

A reçu une seule injection de 0,03 mg. : morte le troisième jour.

Foie. — Modification très importante dans la structure du parenchyme hépatique. Il n'existe aucun champ où les travées cellulaires aient conservé l'aspect normal. Bien que la congestion des gros vaisseaux et des veines sus-hépatiques soit très marquée, nulle part on n'aperçoit le réseau des capillaires sinusoïdes, sauf dans certaines régions centrolobulaires où les cellules ont été entièrement nécrosées ou dans quelques zones immédiatement périportales. Partout ailleurs les limites cellulaires ont disparu. Le protoplasma se transforme en une substance homogène granuleuse et parfois hyaline ou subit la désintégration nécrotique. Les noyaux cependant conservent souvent une morphologie à peu près normale, bien qu'ils manquent sur des petites étendues où la nécrose est alors plus avancée. On remarque que ces noyaux sont inégaux de volume (fait assez fréquent chez les rongeurs). On reconnaît les noyaux allongés des cellules de Kuppfer, qui n'ont pas subi, au préalable, de processus prolifératif.

Dans certaines plages, toute substance cellulaire a disparu. On peut alors deviner la trame du réseau capillaire. On note que dans beaucoup de vaisseaux, les globules rouges sont lysés bien qu'on ait utilisé un fixateur ne provoquant pas l'hémolyse. Ces lésions dégénératives sont distribuées sans ordre et le processus atteint, d'une manière diffuse, la totalité de la glande (on pourrait même douter de sa nature réellement lésionnelle et le rattacher à la cadavérisation).

Cœur. — Dégénérescence hyaline régulière des fibres cardiaques. Tantôt la striation est entièrement invisible, tantôt on la devine malgré l'état hyalin. La fibre est ratatinée, les espaces interfibraires sont agrandis. Les noyaux de ces fibres sont très pâles, ou même invisibles.

Au contraire, chez l'animal n° 4 (voir plus loin), la fibre est augmentée de volume,

Rein. — Nécrose massive de certains tubes tandis que leurs voisins sont encore bien conservés. Ceux qui ont subi le processus pathologique sont transformés en une substance amorphe éosinophile où on ne voit aucun noyau.

Les autres tubes ont un protoplasma contenant de toutes petites vacuoles, ou subissent une dégénérescence hyaline qui se colore d'une teinte jaunâtre par le Van Gieson. Les noyaux de ces derniers tubes, comme au niveau du foie, ont conservé une morphologie à peu près normale.

B) *Intoxications aiguës.*

SOURIS N° 1.

(0,05 mg. d'indium par gramme d'animal).

A reçu en deux injections 1,30 mg. : morte le troisième jour.

Foie. — Cet organe est le siège de lésions hépatiques *antérieures*, qui sont du même ordre que celles décrites chez la souris n° 2, mais dont l'intensité est différente : les foyers abcédés sont beaucoup moins nombreux et d'un type plus subaigu avec tentative de comblement conjontif ou même de cicatrice conjonctive.

Les travées cellulaires sont assez bien ordonnées, les noyaux sont assez réguliers, quoique d'un volume paraissant supérieur à la normale. Le réseau kuppférien est plutôt hyperplasique, mais on ne découvre pas de foyer de nécrose comparable à ce qu'on a vu chez les souris n°s 2 et 10.

Néanmoins, dans de toutes petites plages, les cellules perdent leurs limites et le protoplasma se fond en une substance homogène où persistent les noyaux. Ce processus est très discret sur deux fragments examinés, tandis que sur un troisième il est un peu plus important. L'examen à l'immersion révèle, en outre, que presque toutes les cellules présentent des signes de dégénérescence : aspect trouble du protoplasma; limite cellulaire très floue; le protoplasma de certaines cellules prend un aspect hyalin et se colore en jaune brun par le Van Gieson. Dans l'ensemble, les lésions dégénératives de la travée hépatique sont moins avancées, mais on les retrouve assez régulièrement sur les cellules observées à l'immersion. Les foyers nettement dégénératifs que l'on voit au grossissement moyen, peuvent être considérés comme l'accentuation de ce premier processus.

Cœur. — Dégénérescence hyaline des fibres cardiaques du même ordre que celle observée sur le cœur de l'animal n° 10.

Poumon. — Congestion très importante avec hémorragies mêlées à l'œdème de la plupart des alvéoles. Ce processus circulatoire est particulièrement net et plus important que dans les cas des souris n°s 2 et 10; il affecte le type du coup de sang pulmonaire.

Rein. — Gonflement des tubes qui oblitèrent les espaces interstitiels. A peine quelques tubes ont conservé un aspect subnormal permettant d'apercevoir à l'immersion la bordure en brosse. Le plus souvent le protoplasma est effrité ou se transforme en une masse homogène, du type de la dégénérescence hyaline, coloré en jaune sale par le Van Gieson; les noyaux, eux, ne subissent pas une atteinte spécialement marquée. Les glomérules sont contractés, quelquefois la cavité de Bowmann est encombrée d'une substance amorphe.

Les lésions que nous constatons dans ce cas sont plus discrètes que celles observées chez les animaux n^{os} 2 et 10.

SOURIS N° 3.

(0,05 mg. d'indium par gramme d'animal).

A reçu en deux injections 1,50 mg. : morte le quatrième jour.

Foie. — Présence de très importantes lésions *antérieures*. Le foie est littéralement farci d'abcès, la plupart au stade d'inflammation subaiguë de comblement conjonctif. Ces nodules sont quelquefois confluents.

Dans la partie restante du tissu hépatique, nous avons pu observer :

a) Un état hyperplasique des travées et une prolifération kuppférienne avec libération monocytaire pouvant être mis sur le compte de l'indium.

b) Des plages de dégénérescence nécrotique massive en foyers bien étalés ou serpigineux; au début les cellules subissent une dégénérescence hyaline laissant persister la silhouette générale de la travée, bordée par les capillaires sinusoïdes et le réseau kuppférien. Le noyau de la cellule hépatique n'est pas visible dans cette cellule dégénérée. Par le Van Gieson, ces éléments cellulaires prennent une teinte jaunâtre.

Cœur. — Nous retrouvons le même processus de dégénérescence hyaline de la fibre que nous avions trouvé chez la souris n° 10; toutefois, un plus grand nombre de fibres est respecté.

Poumon. — Congestion peu marquée, léger œdème alvéolaire.

Rein. — Dégénérescence très nette, sous forme d'atteinte nécrotique parcellaire, atteignant certains tubes situés à côté d'autres tubes encore respectés. Le tube nécrosé est transformé en une substance amorphe ou pulvérulente, ayant la vague silhouette de l'épithélium et dans lequel on ne voit pas le noyau. D'autres tubes, moins atteints, présentent un effritement du protoplasma. La bordure en brosse n'est pas visible. Toute la cavité du tube est occupée par l'effritement du protoplasma, les noyaux restant en place. Les glomérules n'ont rien de spécial. Quelques tubes, qui ne sont pas

entièrement nécrosés, ont leur protoplasma transformé en une substance hyaline, de couleur jaunâtre, mais ce processus est assez discret dans son ensemble.

La nécrose parcellaire des tubes est ici particulièrement nette.

SOURIS N° 4.

(0,0075 mg. d'indium par gramme d'animal).

A reçu en deux injections 0,30 mg. : morte le sixième jour.

Foie. — L'architecture générale est bien conservée.

Congestion vasculaire généralisée, peut-être plus marquée dans le système porte. L'ordination trabéculaire est nette. En certains endroits, les capillaires sinusoïdes sont dilatés, quelques espaces porte sont le siège d'une légère réaction inflammatoire, avec prolifération fibroblastique et scléreuse; présence de quelques cellules rondes que l'on doit certainement rattacher à une lésion antérieure.

On note de petits foyers de dégénérescence constitués d'une nécrose massive hyaline transformant toute la plage en une substance homogène où l'on ne distingue pas de structure trabéculaire, et où peuvent subsister encore quelques noyaux cellulaires. Cette nécrose hyaline procède par petits îlots séparés ou confluents, le contour du foyer est alors serpigineux.

Outre ce phénomène dégénératif qui est très net, on constate au fort grossissement un état moins avancé qui atteint de nombreux éléments sans avoir de topographie élective. Les limites cellulaires y sont imprécises, le protoplasma se transforme en une matière pulvérulente ou homogène et hyaline; le noyau peut alors subir des désordres assez caractéristiques tels que gonflement, distribution de la chromatine contre les bords de la membrane et éclatement parfois, ou bien se ratatiner et présenter un contour épineux (véritable processus de « ballonnisation »).

Dans quelques plages, le système kuppférien présente une réaction modérée. Quelques cellules subissent aussi un processus différent, sorte de vacuolisation centrale, nucléaire et périnucléaire.

Soulignons que les phénomènes nucléaires sont ici particulièrement nets et la nécrose insulaire très caractéristique.

Cœur. — Le processus de dégénérescence hyaline que nous avons rencontré chez les souris n°s 10, 1 et 3 est ici peu important. Par contre, on observe le plus souvent une sorte de gonflement des fibres avec dissociation des fibrilles longitudinales dans l'intervalle desquelles on aperçoit une substance granuleuse réalisant « l'aspect peigné ».

Poumon. — La congestion est moindre que celle qu'on a déjà notée chez les autres animaux.

Lésions d'alvéolite diffuse de type œdémateux et desquamatif.

Bronches contenant un exsudat œdémateux.

Rein. — Phénomènes dégénératifs diffus, n'épargnant pour ainsi dire aucun tube, mais visibles à des degrés d'intensité variable. Ils constituent ou une nécrose complète d'un segment de tube comparable à ce qu'on a déjà vu ailleurs, ou un effritement du protoplasma qui le transforme en une substance d'allure pulvérulente. Parfois les noyaux restent en place, la lésion prédomine alors au pôle apical; mais plus souvent, la cellule subit en entier cette transformation, le noyau est alors lysé.

Au cours de toutes ces transformations du protoplasma, on voit des débris de la bordure en brosse au centre de la lumière. On remarque que tous ces tubes sont considérablement gonflés et que les espaces interstitiels sont aplatis. Les glomérules sont très souvent contractés; la cavité de Bowmann est élargie, elle contient une substance amorphe granuleuse. Il n'y a pas de réaction interstitielle.

Le processus dégénératif est ici remarquable par sa diffusion et une allure différente. Il y a moins de nécrose hyaline. La destruction cellulaire s'opère surtout par gonflement et effritement protoplasmiques.

c) *Intoxications subaiguës.*

SOURIS N° 5.

(0,0075 mg. d'indium par gramme d'animal).

A reçu 0,54 mg. en quatre injections : morte le neuvième jour.

Foie. — Lésions antérieures du type abcédé. Foyers cerclés par une couche conjonctive donnant de petits îlots scléreux. Réaction des espaces porte. Les foyers contenant du pus sont plus rares. Sur les fragments soumis à l'examen, pas de foyer nécrotique comparable à ce qu'on a déjà vu, mais au fort grossissement dégénérescence hyaline diffuse des cellules. Gonflements cellulaires.

Sinusoïdes non visibles.

Très mauvaise préparation, ne permettant pas une étude systématique des lésions.

Cœur. — Le myocarde présente un état de dégénérescence hyaline très étendu avec « ratatinement » des fibres, comparable en tous points à ce que nous avons déjà vu chez les souris n°s 1 et 10.

Poumon. — Congestion. Petites hémorragies péribronchiques. Petite réaction d'alvéolite. Cavités bronchiques vides.

SOURIS N° 11.

(0,001 mg. d'indium par gramme d'animal).

A reçu 0,16 mg. d'indium en cinq injections : morte le treizième jour.

Foie. — Pas d'îlots de nécrose. Structure générale conservée. Capillaires radiés visibles. Inégalité du volume des noyaux. Noter, comme fait nouveau, prolifération kuppférienne diffuse en certaines zones, plutôt dans le sens de libération cellulaire, et petits amas de cellules inflammatoires avec leucocytes polynucléaires dans les capillaires radiés.

A l'immersion, aspect flou des cellules avec la membrane périphérique peu nette. Protoplasma comme ratatiné et hypercolorable granuleux. Petites granulations paraissant réfringentes. Réaction kuppférienne minime.

Cœur. — Dégénérescence hyaline diffuse, régulière des fibres du myocarde. Pas de réaction interstitielle.

Poumon. — Congestion diffuse très importante au niveau des gros vaisseaux et du cadre alvéolaire sans alvéolite. Cavités bronchiques ordinairement vides ou contenant un peu de sang. Quelques petits foyers hémorragiques dans la région des gros vaisseaux.

Rein. — Les tubes, au lieu d'être turgescents, sont petits, comme rétractés sur eux-mêmes. Les espaces interstitiels sont agrandis. On y voit un dispositif fibrillé : œdème ou début de sclérose. Les méthodes de coloration électives ne permettent pas de déceler du collagène, sauf en toutes petites plages qui en sont infiltrées. Parfois légère prolifération fibroblastique. A l'immersion, les tubes contournés n'ont pas leur bordure en brosse visible, leur lumière est oblitérée, toutes les cellules sont fondues en un bloc hyalin ou en une substance présentant de petites vacuoles. Le noyau persiste au pôle basal, il présente parfois un contour irrégulier épineux. De rares tubes ont leur pôle apical abrasé et leur lumière agrandie.

Il est à remarquer que la sclérose interstitielle paraît dominer dans la région médullaire.

En résumé, apparition d'un fait nouveau : participation interstitielle et état atrophique des tubes.

Tissu musculaire strié de la région cervicale. — Dégénérescence hyaline de nombreuses fibres. Perte de la striation.

Thyroïde. — Le fragment soumis à notre examen ne montre pas de lésions de cet organe.

Glandes sublinguales. — Elles présentent de la nécrose.

SOURIS N° 13.

(0,0025 mg. d'indium par gramme d'animal).

A reçu 0,21 mg. en six injections : morte le treizième jour.

Foie. — Pas de nécrose insulaire comparable à ce que nous venons de voir, mais congestion très intense des gros vaisseaux. Cellules gonflées sans visibilité de la membrane et marbrure de dégénérescence hyaline atteignant le protoplasma et le noyau. A noter que cet animal a reçu 0,21 mg. d'indium, tandis que la souris n° 11, morte au bout du douzième jour, en avait reçu 0,16 mg.

Cœur. — Aucune striation n'est visible. Parfois, léger processus réactionnel périvasculaire fibroblastique. Péricarde présentant une réaction inflammatoire très nette avec hémorragie et polynucléose.

En un point de la préparation, il s'agit d'une véritable pancardite avec amas de polynucléaires sous-endocardiques.

Poumon. — Etat congestif extrêmement marqué, tout particulièrement au niveau de la paroi alvéolaire. Véritable coup de sang pulmonaire. Réaction pleurale superficielle avec début d'exsudation contenant de nombreux polynucléaires.

SOURIS N° 15.

(0,0012 mg. d'indium par gramme d'animal).

A reçu 0,11 mg. en six injections : morte le treizième jour.

Foie. — Marbrures de dégénérescence hyaline tout à fait caractéristiques. Prolifération nucléaire de cellules hépatiques. Irrégularité du volume des noyaux qui sont fortement colorés. Beaucoup de cellules sont à deux noyaux. Quelques réactions des espaces porte. Réaction discrète des cellules de Kuppfer mais très nette, se faisant dans le sens de la libération de cellules rondes que l'on aperçoit dans les capillaires sinusoïdes dont la cavité est, par ailleurs, le plus souvent aplatie au niveau des marbrures de dégénérescence hyaline. Le noyau est mal colorable. Le protoplasma est homogène; ailleurs les limites protoplasmiques sont très floues, le protoplasma a un aspect grenu ou homogène.

Toutefois, la réaction kuppférienne est beaucoup moins importante qu'elle ne l'était par exemple chez la souris n° 12.

SOURIS N° 14.

(0,0025 mg. d'indium par gramme d'animal).

A reçu 0,12 mg. en trois injections : morte en cinq jours (accident).

Foie. — Pas d'îlots nécrotiques, mais dégénérescence hyaline

dans la zone sous-capsulaire qui a subi du reste une compression par suite du gonflement des cellules de la zone profonde. Dans cette dernière, les capillaires sinusoïdes sont aplatis : réaction légère des cellules de KUPPFER type « fixe ».

SOURIS N° 16.

(0,0012 mg. d'indium par gramme d'animal).

A reçu 0,12 mg. en sept injections : morte le treizième jour.

Foie. — Très peu de phénomènes dégénératifs. Au faible grossissement, on ne rencontre pas de foyer insulaire de nécrose ni même les marbrures de dégénérescence hépatique, mais la structure trabéculaire disparaît dans certaines parties de la région centrale; les cellules sont gonflées, aucune limite intercellulaire n'est visible. Le protoplasma se transforme en une substance homogène. Le noyau est turgescent, devenant parfois très clair avec la chromatine se répandant contre la membrane. Cet état pathologique ne se recontre avec autant d'acuité que dans le protoplasma qui se transforme en une substance amorphe pulvérulente. En d'autres points, la structure trabéculaire persiste, les cellules ont un noyau volumineux se rapprochant davantage de la normale, mais les limites intercellulaires sont souvent imprécises et quelques petits blocs de substance hyaline apparaissent au sein de la cellule. Le réseau kuppférien prolifère d'une manière diffuse, réalisant des cellules plutôt du type fibrocytique que monocytaire; cet état réactionnel des cellules de KUPPFER varie d'un champ à l'autre. C'est ce qui frappe d'ailleurs à première vue.

Cœur. — L'interprétation histologique est identique à celle du cœur de la souris n° 2, avec en plus une réaction péricardique très nette.

Rein. — La plupart des tubes contournés sont en assez bon état de conservation. Les cellules sont très visibles, le protoplasma est effrité, la bordure en brosse peut être visible; mais la lumière est occupée par des débris protoplasmiques. On voit rarement un tube entièrement nécrosé.

Les phénomènes lésionnels sont ici très légers.

SOURIS N° 12.

(0,001 mg. d'indium par gramme d'animal pour trois injections;
0,002 mg. d'indium par gramme d'animal pour trois injections).

A reçu en tout 0,26 mg. en six injections : morte le dix-huitième jour.

Foie. — Au faible grossissement, aucun îlot dégénératif, mais plages de dégénérescence hyaline dans la zone sous-capsulaire. La

structure trabéculaire persiste. Les capillaires sinusoïdes sont agrandis et on est surtout frappé par l'existence d'un processus réactionnel important : amas de polynucléaires en petits nodules ou même en plages volumineuses en plein lobule.

Réaction kuppférienne dans le sens de libération cellulaire ronde. Cellules des travées atrophiques avec un protoplasma mal colorable, à limites indistinctes aussi bien du côté des sinus qu'entre les sinus. Les noyaux conservent une structure à peu près normale.

RAT N° 5.

(0,050 mg. d'indium par gramme d'animal).

A reçu une seule injection : mort le cinquième jour.

Foie. — De tout petits fragments sont ici examinés. Pas de foyer net de nécrose. Pas de travées visibles. Cellules gonflées, tassées les unes contre les autres, membrane invisible. Protoplasma transformé en une substance pulvérulente. Les noyaux sont soit le siège du phénomène de la « ballonnisation », comparable à ce que nous avons déjà décrit, soit l'objet d'un ratatinement pycnotique.

Rein. — Nécrose complète de certains tubes dont on ne voit pas même le noyau. Persistance encore en quelques plages de la structure des tubes contournés. Protoplasma très clair, vacuolaire dans la partie basale. Partie centrale du tube occupée par une masse hyaline comparable à celle qui transforme totalement le tube. Hémorragie interstitielle.

RAT N° 6.

(0,050 mg. d'indium par gramme d'animal).

A reçu une seule injection : mort le cinquième jour.

Foie. — Pas de foyer nécrotique nettement individualisé. Très importants troubles congestifs des gros vaisseaux et des capillaires sinusoïdes. Au fort grossissement, aucune limite cellulaire n'est visible. Parfois transformation nettement hyaline du protoplasma, noyaux turgescents gonflés de forme et de volume réguliers (mauvaise préparation très épaisse).

Rein. — Très mauvaise préparation permettant toutefois de déceler de la nécrose hyaline certaine de nombreux tubes.

II. — Etude synthétique des lésions.

L'examen histologique a révélé avec régularité d'importantes lésions du foie, des reins et du myocarde. Ces lésions

sont essentiellement d'ordre dégénératif; elles portent électivement sur ces derniers parenchymes car le pancréas, le testicule, les surrénales, l'encéphale et la thyroïde qui ont été examinés dans de nombreux cas ne les présentent pas. Par contre, on a souvent noté la dégénérescence de glandes salivaires (sous-maxillaires) ainsi que des altérations des fibres musculaires striées.

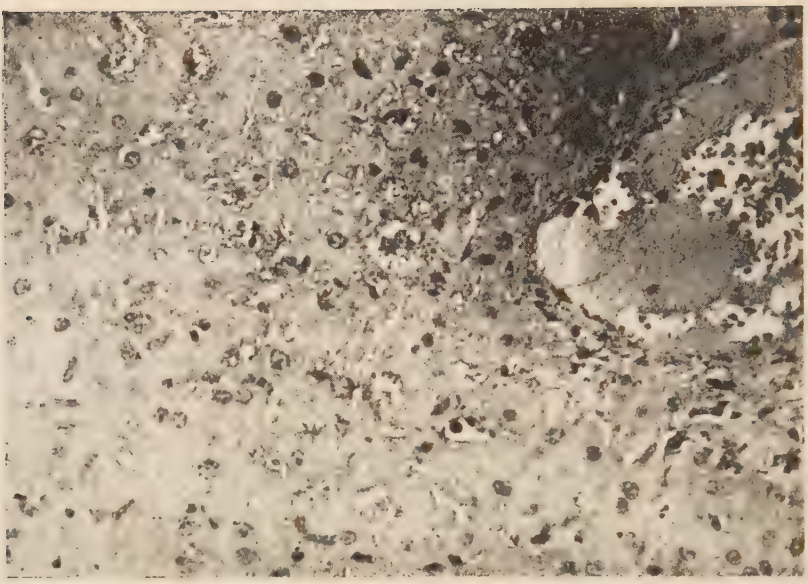
Le processus lésionnel varie en intensité selon le degré de l'intoxication : c'est-à-dire selon l'importance des doses administrées, la rapidité de l'évolution, l'acuité générale des troubles provoqués par l'administration de citrate d'indium.

Nous avons retrouvé ces différentes relations pour chaque viscère [47].

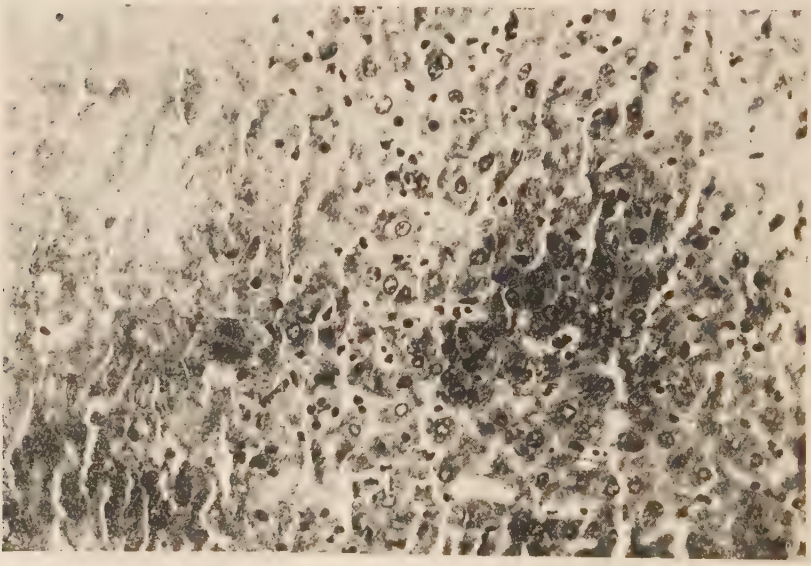
A) *Lésions hépatiques.*

1° Après une intoxication grave (entraînant la mort en trente-six heures comme chez la souris n° 10), l'architecture hépatique est complètement bouleversée : par suite de l'augmentation de volume des cellules, la lumière des capillaires sinusoïdes n'est plus visible, les limites cellulaires ne le sont plus également. Le protoplasma se transforme en une substance homogène, granuleuse ou hyaline (microphotographie n° 1). Les noyaux résistent mieux ou subissent un processus de pycnose ou de lyse, leur teinte s'atténuant de plus en plus ils se perdent dans la masse protoplasmique. Dans certains foyers ainsi atteints, le tissu hépatique évolue vers la nécrose totale. En d'autres endroits atteints, on aperçoit encore le réseau kuppférien tandis qu'en d'autres plages toute structure disparaît, comme dans le cas de la « caséification tuberculeuse » par exemple.

Nous avons retrouvé ces lésions en particulier chez l'animal n° 2 où cette nécrose transforme de vastes plages de tissu hépatique en une substance homogène légèrement acidophile ressemblant au caseum tuberculeux (microphotographie n° 2). Remarquons toutefois que cet animal était



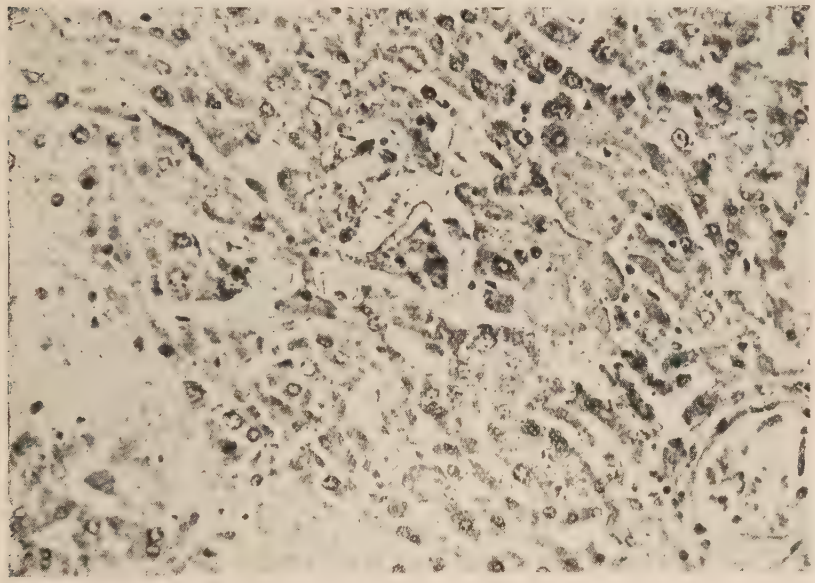
Microphotographie n° 1. — Souris n° 10. — A reçu 0,03 mg. d'indium en une seule injection. Morte le troisième jour.
Plage prise en bordure d'une veine sus-hépatique : désintégration totale de la structure trabéculaire, cellules transformées en une substance homogène hyaline dans laquelle on aperçoit quelques noyaux.



Microphotographie n° 2. — Souris n° 2. — A reçu en une injection 0,6 mg. d'indium. Morte le deuxième jour.
Zone de nécrose massive du parenchyme hépatique : la partie nécrosée constitue une substance amorphe. On n'y reconnaît aucune structure histologique.
En bordure, zone de tissu hépatique dont les cellules sont à peu près normales, néanmoins la cavité des capillaires sinusoïdes y est rétrécie.

porteur de multiples abcès du foie, d'étiologie indéterminée mais dont la structure histologique, différente selon l'évolution, permettait de ne pas les confondre avec les zones de nécrose.

2° Dans les formes aiguës (évoluant en trois ou six jours), l'atteinte hépatique est moins massive et moins étendue; on note de petits foyers de nécrose hyaline débutante, distri-



Microphotographie n° 3. — Souris n° 4. — Plage de nécrose hyaline dans le tissu hépatique. La cavité des capillaires sinusoïdes est bien visible sauf dans les parties nécrosées.
Inégalité nucléaire.

buée en petits îlots distincts du parenchyme environnant ou sous forme de plages disposées en « marbrures ». Nous avons vu ce mode de lésion sur l'animal n° 1, mort au troisième jour (le processus varie d'intensité selon les fragments considérés). Nous l'avons vu de même sur l'animal n° 4, mort au sixième jour, dans lequel le processus affecte une topographie insulaire (microphotographie n° 3), ainsi que sur l'animal n° 3, mort au quatrième jour, où nous

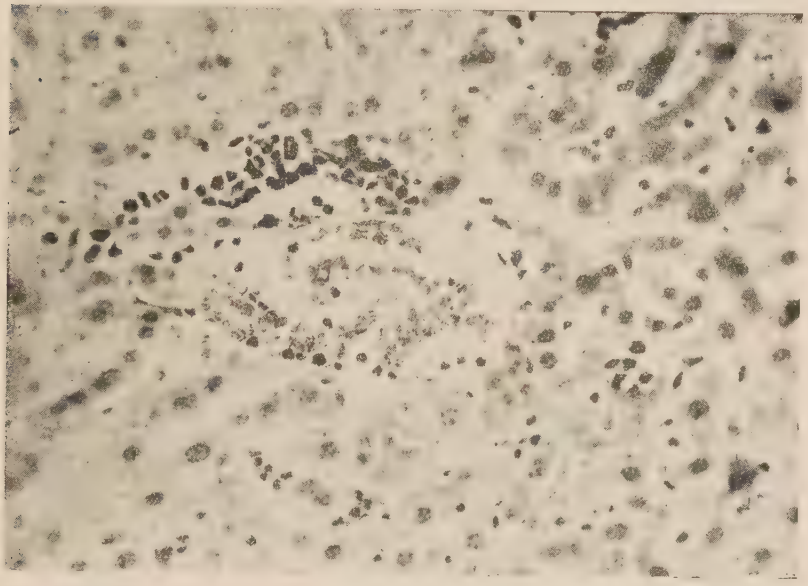
retrouvons de vastes plages nécrotiques bien délimitées du tissu environnant. Il est à noter que les cellules des travées hépatiques qui ne font pas partie de ce foyer de nécrose sont cependant le siège de troubles dégénératifs importants.

Lorsque l'intoxication a pu être prolongée grâce à de très petites doses, au delà du sixième jour, les phénomènes nécrotiques sont beaucoup moins importants. Il est alors fréquent de ne pas observer d'îlot nécrotique au niveau du foie (souris n° 5 et 11 mortes respectivement le neuvième et le douzième jour).

Notamment chez certains animaux (souris n°s 13, 15 et 16) morts au treizième jour, on ne constate pas de foyer nécrotique net, mais on aperçoit des zones où la dégénérescence hyaline est très accusée donnant l'aspect de marbrure sur la préparation, sans pour cela que les cellules du parenchyme restent intactes. En effet, une analyse détaillée permet de remarquer que ces cellules sont le plus souvent turgescentes et leurs limites intercellulaires deviennent invisibles. Dans certains cas, le gonflement de la cellule peut oblitérer le capillaire sinusoïde. Le protoplasma se transforme par endroits en une substance homogène pouvant contenir parfois des blocs hyalins; en d'autres endroits, il se transforme en une substance pulvérulente. Le noyau cellulaire peut subir un état dégénératif comparable à celui qu'on a observé chez les animaux morts d'une intoxication aiguë (souris n° 4). La chromatine se liquéfie en partie tandis qu'une petite quantité reste accolée contre la membrane nucléaire, en même temps le noyau se dilate, ce qui le fait ressembler à un petit ballonnet (dégénérescence ballonnisante) (microphotographie n° 6). Ainsi on peut observer toutes les transitions entre la dégénérescence hyaline nettement constituée et les divers aspects que nous venons de décrire.

Mais le fait important est de voir apparaître dans ces conditions une ébauche de réaction mésenchymateuse. Chez un animal (souris n° 11, morte le douzième jour), nous

avons noté de petits amas de leucocytes polynucléaires occupant les capillaires radiés ainsi qu'une prolifération kuppférienne libérant des éléments arrondis; chez un autre animal (souris n° 15, morte le treizième jour), nous avons pu retrouver dans les capillaires sinusoïdes ces mêmes cellules rondes de provenance kuppférienne. Chez un



Microphotographie n° 4. — Souris n° 12. — A reçu 0,26 mg. en six injections. Morte le dix-huitième jour.
L'hépatite prend une allure de réaction mésenchymateuse. La structure trabéculaire est conservée. Il n'y a pas de nécrose parenchymateuse. Les capillaires sinusoïdes sont agrandis. On note une réaction diffuse des cellules de Kuppfer et la formation d'un nodule inflammatoire aux abords d'une veine centro-lobulaire.

deuxième animal (souris n° 16, morte dans les mêmes délais), l'état réactionnel des cellules kuppfériennes frappe dès le premier coup d'œil. La réaction se fait dans le sens d'une formation de cellules fibrocytaires plutôt que monocytaires; cet état réactionnel plus marqué dans cette série peut varier d'un champ à l'autre. Ainsi, à mesure que l'on s'éloigne du processus suraigu, la nécrose hépatique est de

moins en moins accusée tandis que les cellules réticulo-endothéliales effectuent une réaction proliférative; cette réaction est extrêmement nette lorsqu'on parvient au dix-huitième jour (nous n'avions malheureusement qu'un animal correspondant à ce délai : souris n° 12, microphotographie n° 4).

Dans le lobule, nous observons — indépendamment d'une accentuation diffuse du réseau kuppférien — l'existence de petits nodules situés en pleines travées hépatiques, le plus souvent au contact de la veine sus-hépatique. Ces petits nodules sont formés de cellules histiomonocytaires auxquelles se mêlent parfois quelques polynucléaires; dans certains champs, on peut assister à la libération de cellules rondes par des cellules de Kuppfer hyperplasiques. Les travées cellulaires ne subissent pas de processus franchement dégénératifs, mais à l'immersion on se rend compte que le protoplasma est mal colorable et que la membrane cellulaire est souvent très floue. Ordinairement le noyau reste normal (microphotographie n° 5).

En résumé :

1° *En ce qui concerne les lésions hépatiques,* le processus élémentaire atteignant la travée paraît être :

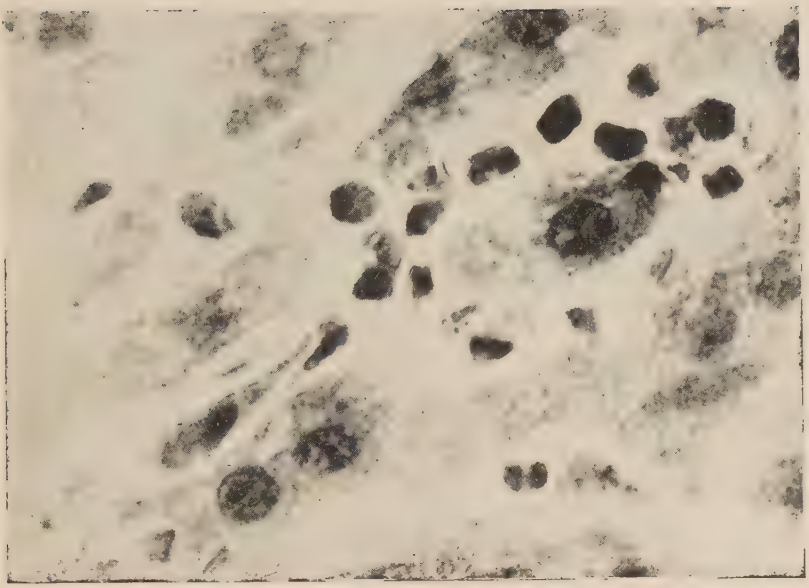
a) La transformation hyaline (souris n° 3) du protoplasma et la lyse nucléaire précédée ou non d'un stade de gonflement de la cellule et d'un état particulièrement flou de la membrane;

b) Cet état aboutit à la nécrose hyaline (souris n° 4) ;

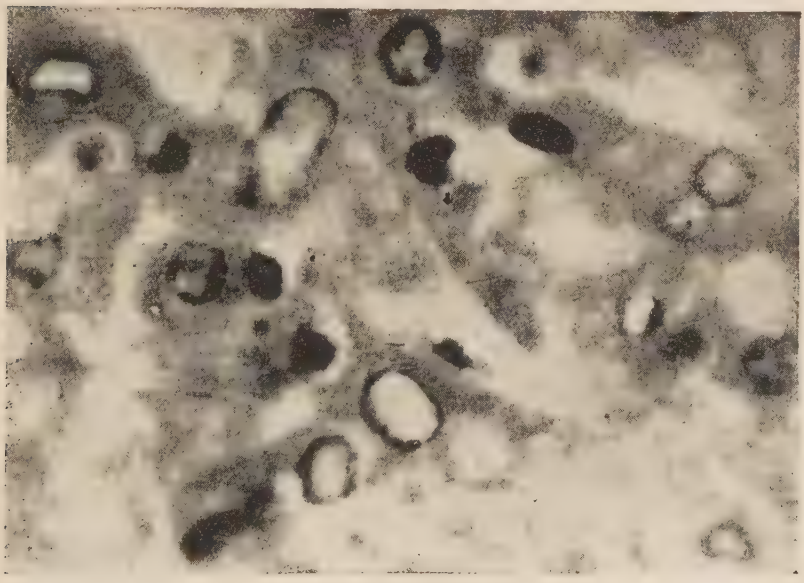
c) Dans certaines conditions, le noyau peut subir un processus de liquéfaction avec gonflement et « ballonnisation » (souris n° 4, rat n° 5, microphotographie n° 6).

2° Les phénomènes dégénératifs dans les cas *aigus* forment des foyers massifs (souris n° 2) infarctoïdes et même peuvent atteindre la totalité de la glande hépatique (souris n° 10).

Dans le cas à marche lente, les troubles métaboliques de



Microphotographie n° 5. — Souris n° 12. — A l'immersion : Réaction Kuppférienne. Deux cellules endothéliales en train de se libérer. Petites files de cellules rondes occupant un capillaire sinusoïde.



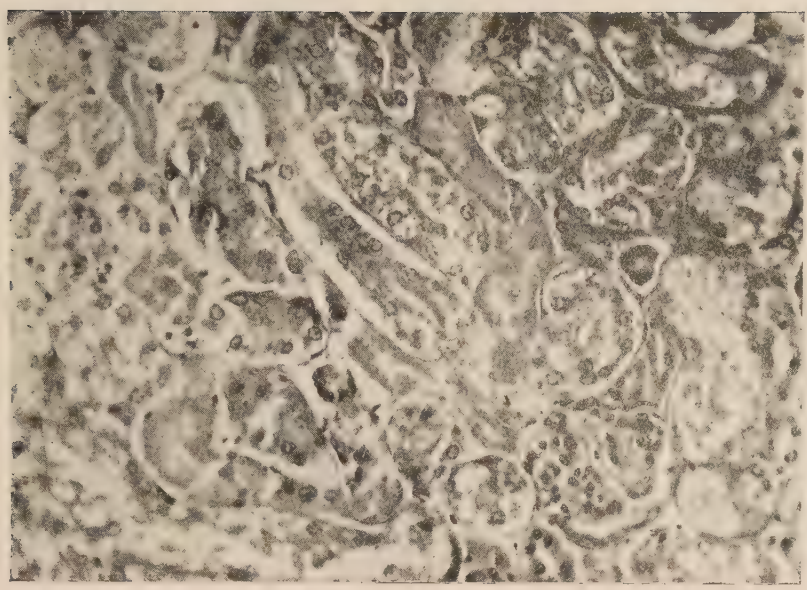
Microphotographie n° 6. — Souris n° 4. — A reçu 0,30 mg. d'indium en deux injections. Morte le sixième jour.
Image de dégénérescence du noyau qui consiste en une sorte de ballonisation nucléaire (dégénérescence hydropique).
Processus assez rare.

la cellule sont plus discrets. Il n'y a pas de gros foyers insulaires; des marbrures de dégénérescence hyaline peuvent se produire, mais le système réticulo-endothélial du foie réagit et cette réaction peut acquérir une importance considérable jusqu'à former au sein du lobule des nodules cellulaires abondants (sourie n° 12).

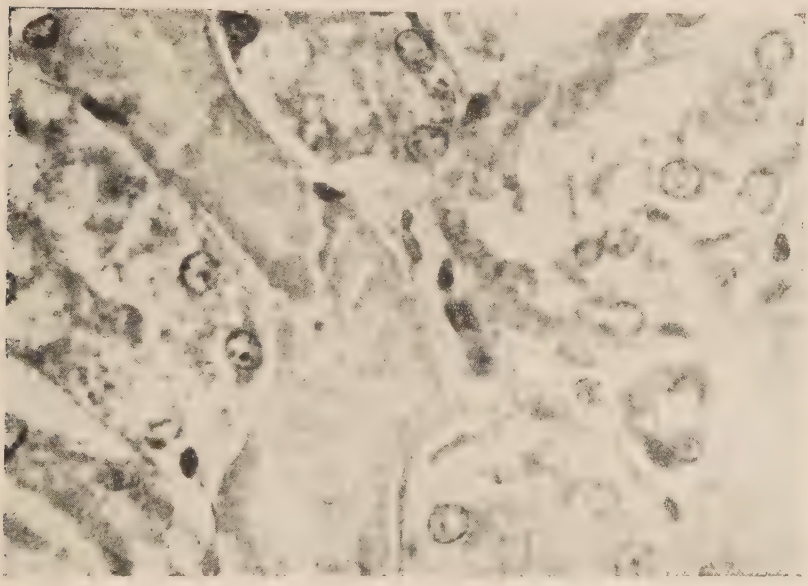
B) *Lésions rénales.*

Les lésions rénales existent dans tous les cas. Les phénomènes dégénératifs sont toujours importants. La participation interstitielle peut se voir aussi comme au niveau du foie lorsqu'il s'agit d'animaux ayant survécu au delà du douzième jour; toutefois, elle est relativement moins marquée. La lésion élémentaire caractéristique nous paraît être la nécrose totale de certains segments de tube (souris n° 3, microphotographies n^{os} 7 et 8), tandis que d'autres sont moins lésés. Le tube nécrosé est transformé en une substance amorphe, pulvérulente, conservant la vague silhouette d'un épithélium dans lequel on ne voit pas de noyau; les autres tubes moins atteints ont alors leur protoplasma effrité et toute la cavité du tube est occupée par ces débris cytoplasmiques. Bien entendu, la bordure en brosse n'est plus visible. Les noyaux peuvent encore rester en place, comportant un aspect normal en présentant un état dégénératif de turgescence avec liquéfaction de la chromatine (ballonnisation nucléaire) (souris n° 3).

D'autres tubes comportent une transformation hyaline du protoplasma, première étape possible de la nécrose terminale que nous avons décrite. Les glomérules ne montrent à peu près rien de spécial et la cavité de Bowmann est occupée par une substance amorphe. Cette nécrose parcellaire peut faire défaut dans le cas d'intoxication rapide provoquant la mort en moins de soixante heures (souris n° 1) ; il peut alors s'agir uniquement pour certains tubes de dégénérescence hyaline au début, pour d'autres d'une liquéfaction hydro-



Microphotographie n° 7. — Souris n° 3. — A reçu 1,50 mg. d'indium en deux injections. Morte le quatrième jour.
Nécrose totale de certains segments de tube tandis que d'autres sont moins atteints.



Microphotographie n° 8. — Souris n° 3. — A l'immersion, tube en nécrose totale.
Dans les tubes situés à côté, désintégration protoplasmique avec le noyau assez bien conservé.

pique de l'épithélium. Dans certains cas, on a pu constater une simple nécrose du pôle apical de la cellule respectant la partie basale occupée par le noyau; ce genre d'altération constitue une lésion relativement peu importante que l'on a retrouvée chez un animal ayant survécu dix-sept jours (souris n° 12).

Dans le cas à évolution *prolongée* (souris n° 11, morte en treize jours) — seul cas étudié de cette série —, nous avons pu observer des aspects un peu différents : les tubes, au lieu d'être turgescents, sont petits et comme rétractés sur eux-mêmes. La lumière est obturée, la bordure en brosse n'est pas visible, toutes les cellules sont fondues en un bloc hyalin, le noyau occupe le pôle basal mais il peut faire défaut en certaines parties et sa place est occupée par une vacuole. Le noyau présente parfois un contour épineux comme s'il subissait un état pycnotique. De rares tubes ont leur pôle apical abrasé et leur lumière agrandie. Chez un animal (souris n° 16, microphotographie n° 9), les glomérules étaient souvent rétractés sur eux-mêmes avec une cavité de Bowmann très large et les espaces interstitiels séparant les tubes étaient agrandis. Nous y avons observé l'apparition de quelque fibrilles qui ne prennent pas cependant la coloration spécifique du collagène, sauf en de toutes petites plages. Cette réaction interstitielle débutante prédomine dans la région médullaire.

Ce type de néphrite est donc un peu différent de ceux déjà vus; il est caractérisé par une tendance à la sclérose atrophique.

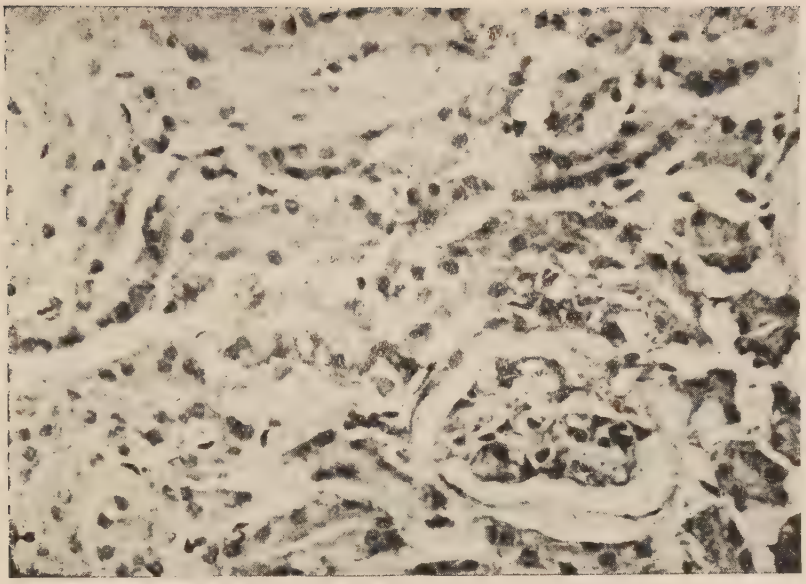
En résumé :

Altération dégénérative particulièrement importante selon deux modalités :

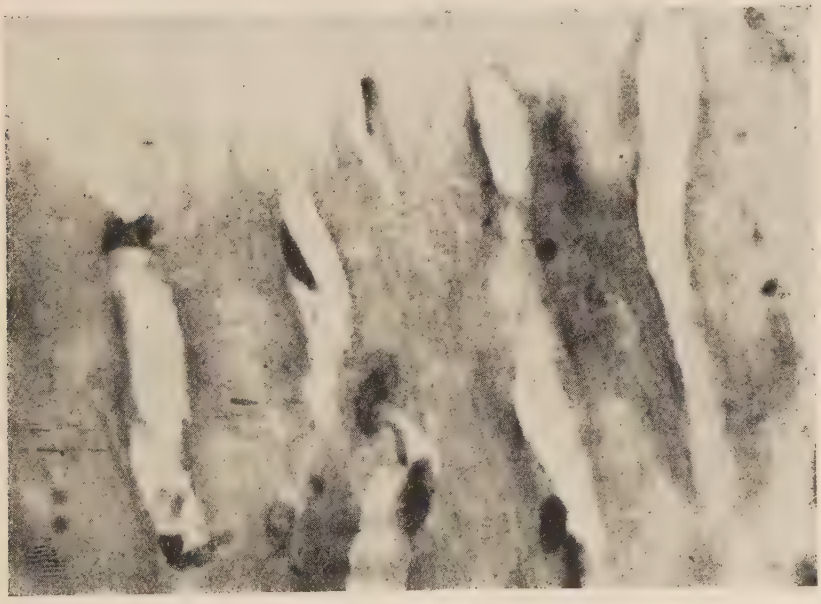
a) Dégénérescence hyaline des cellules aboutissant à la nécrose du tube (segmentaire) ;

b) Dégénérescence hydropique et lytique de la cellule.

La participation mésenchymateuse se voit uniquement



MICROPHOTOGRAPHIE N° 9. — Souris n° 16. — A reçu 0,12 mg. d'indium en sept injections. Morte le treizième jour.
Glomérule rétracté. Espaces interstitiels agrandis par de l'œdème. Les tubes ont un diamètre réduit.
En outre, état hyalin de certains tubes.



MICROPHOTOGRAPHIE N° 10. — Souris n° 2. — A reçu 0,50 mg. d'indium. Morte le lendemain.
Plage de dégénérescence hyaline. Les fibres sont rétractées, ce qui augmente l'étendue des espaces interfibraires; aspect homogène de la masse de la fibre dont les noyaux ne sont plus visibles (sauf pour l'une d'entre-elles). Aucune réaction interstitielle.

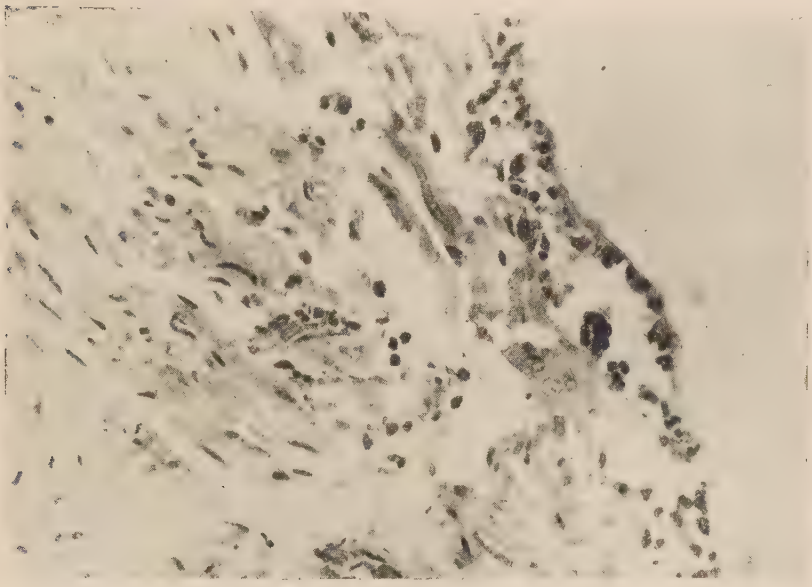
dans les cas prolongés chez lesquels l'altération parenchymateuse est moins massive que dans les formes aiguës.

c) *Lésions du myocarde.*

La dégénérescence myocardique est importante et extrêmement nette au point de vue de ses caractères descriptifs. On l'observe avec une régularité remarquable. Il s'agit essentiellement d'une dégénérescence particulière de la fibre cardiaque. La plupart des fibres sont étroites, comme « ratatinées ». La striation transversale n'est plus visible sauf dans quelques fibres où on la devine encore. La striation longitudinale reste encore visible sur quelques éléments, mais de nombreuses fibres dont le nombre relatif est en rapport avec l'acuité du processus, sont transformées en une substance hyaline (microphotographie n° 10) dans laquelle on ne voit aucune structure et qui se colore en jaune brun par le Van Gieson. Notons bien qu'il ne s'agit pas de la dégénérescence vitreuse classique dans laquelle il y a ordinairement hypertrophie des éléments. Le noyau persiste encore dans des fibres où subsiste une certaine striation. Il disparaît vraisemblablement par lyse hyaline dans les fibres ayant subi le processus dégénératif que nous venons de décrire. Cet état, du point de vue intensité, nous a paru plus important chez les animaux morts entre la trente-sixième et la soixantième heure. En effet, dans les cas d'une intoxication plus rapide (souris n° 2, morte à la dix-huitième heure), il semble qu'il y ait davantage de fibres où l'on devine encore la striation transversale.

Lorque l'intoxication a subi une évolution plus lente (souris n° 4, morte en six jours), les phénomènes de dégénérescence hyaline sont moins importants. On a remarqué par contre un aspect qu'il est inhabituel d'observer : gonflement de la fibre avec accentuation des fibrilles longitudinales, disparition de la striation transversale. Etat comparable à ce que l'on a décrit dans la myocardite infectieuse comme « aspect peigné » de la fibre.

Comme pour le foie, nous avons vu apparaître la participation mésenchymateuse dans quelques cas (microphotographie n° 11). Elle paraît cependant plus tardive à venir. Chez les animaux morts au treizième jour, elle n'a fait défaut que chez un seul, sur trois examinés. Dans son expression la plus minime, il s'agit d'une légère réaction



Microphotographie n° 11. — Souris n° 13. — A reçu 0,21 mg. d'indium en six injections. Morte le treizième jour.
Réaction inflammatoire mésenchymateuse se manifestant dans le tissu interstitiel du myocarde et dans le péricarde.

périvasculaire fibroblastique en plein myocarde, tandis que l'épicarde présente par place un infiltrat inflammatoire et que l'endocarde est infiltré dans sa couche sous-séreuse.

Dans ces conditions, le processus dégénératif hyalin est peut-être moins diffus que dans les cas précédents, mais d'ordinaire il est important et très net. Cette réaction interstitielle a acquis chez un animal mort au dix-huitième jour (souris n° 12, microphotographie n° 12) une intensité

toute particulière; les espaces situés entre les fibres sont occupés par des amas ou des traînées de fibroblastes d'histiocytes auxquels se mêlent par endroits des polynucléaires. Par ailleurs, les fibres, très écartées les une des autres par cet exsudat, subissent en certains points une véritable nécrose mutilante. Cet état est indépendant de la dégénérescence hyaline que l'on peut voir sur les fibres restantes.

Microphotographie n° 12. — Souris n° 12. — A reçu 0,26 mg. d'indium en six injections. Morte le dix-huitième jour.
Myocardite interstitielle diffuse extrêmement accusée.

Etant donné l'état tardif de ce processus réactionnel myocardique et sa coexistence avec une mutilation nécrotique de la fibre, nous pouvons nous demander s'il n'est pas une réaction inflammatoire secondaire de la nécrose dégénérative de la fibre destinée au déblaiement des produits de désintégration tissulaire.

En résumé :

1° La lésion caractéristique paraît être la transformation hyaline de la fibre, celle-ci se voit dans sa plus grande netteté chez quatre animaux morts au troisième jour où elle est alors particulièrement étendue et diffuse. Chez les animaux morts plus rapidement, le processus ne semble pas avoir eu le temps d'atteindre un aussi grand nombre de fibres.

Chez les animaux morts plus lentement, à la dégénérescence hyaline peut s'associer d'autres aspects dégénératifs et nettement un état comparable à l'aspect dit « peigné ».

La réaction interstitielle apparaît chez les animaux morts au treizième jour tandis qu'elle n'existe pas encore dans le cœur des animaux morts au neuvième jour (souris n° 5). Il s'agit alors d'une véritable pancardite interstitielle avec péricardite et myocardite; elle est d'autant plus intense que l'on considère des animaux touchés par une intoxication plus lente. Elle est peut-être secondaire non par l'action propre de l'indium sur le mésenchyme, mais plutôt en rapport avec le déblaiement des produits dégénératifs.

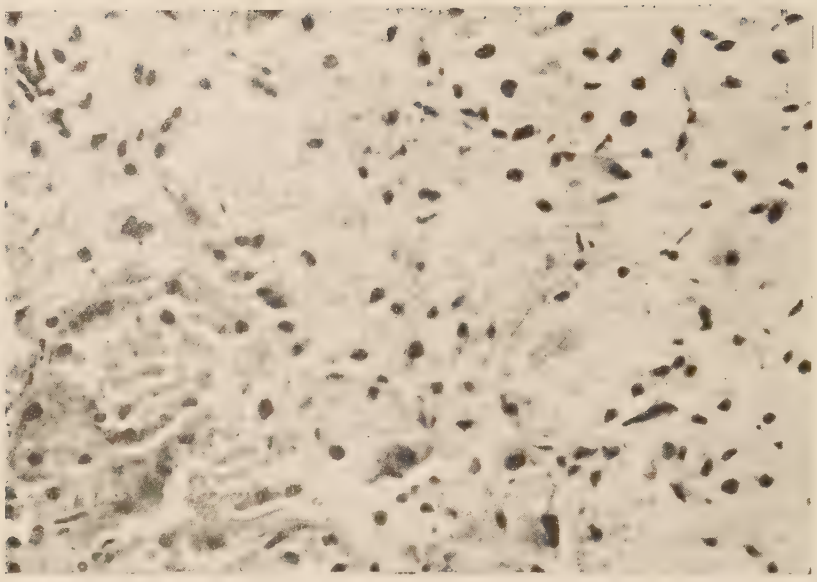
D) *Poumon.*

Rien de bien spécial n'y est noté à part de la congestion qui intéresse non seulement les gros vaisseaux, mais les capillaires du cadre alvéolaire. Cette congestion s'accompagne très souvent de phénomènes hémorragiques (aspect de coup de sang pulmonaire).

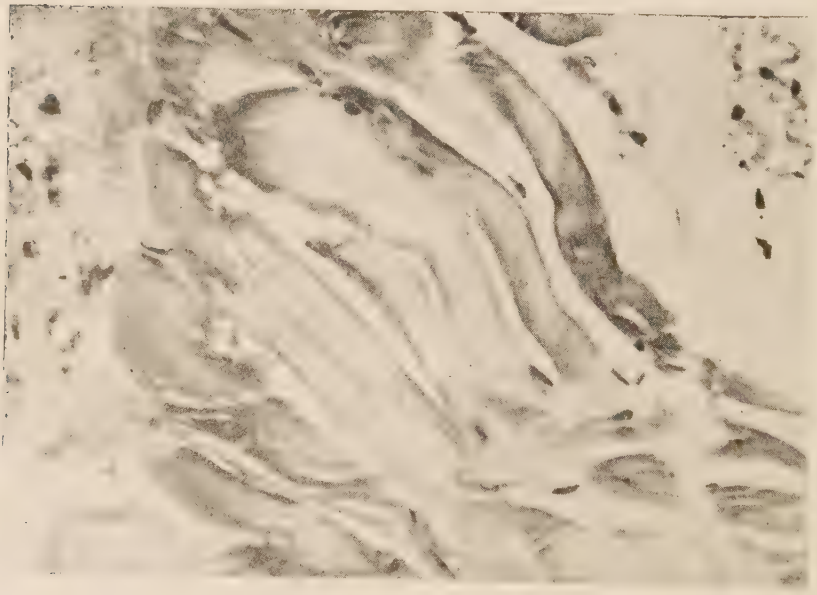
Dans un cas (souris n° 2) où il y avait de la péricardite, nous avons trouvé une réaction inflammatoire de la plèvre.

E) *Autres lésions viscérales.*

Parmi les autres viscères examinés, nous avons été frappé de constater l'existence d'un processus de nécrose atteignant les tubes et les acini d'une glande salivaire



Microphotographie n° 13. — Souris n° 5. — Nécrose de canaux glandulaires dans une glande salivaire de la région cervicale (probablement la sous-maxillaire).



Microphotographie n° 14. — Souris n° 5. — A reçu 0,54 mg. d'indium en quatre injections. Morte le neuvième jour.
Etat hyalin des fibres sans réaction interstitielle.

(microphotographie n° 13) de la région cervicale, sous-maxillaire probablement.

On est de même frappé de constater une dégénérescence hyaline des muscles striés (microphotographie n° 14) tout à fait comparable à celle que nous avons observée au niveau du myocarde : transformation de la fibre en une substance homogène dans laquelle on n'aperçoit aucune striation.

Il est à noter que le pancréas ne paraît pas spécialement atteint, ni la glande thyroïde, ni les surrénales, ni la parotide. Nous n'avons non plus noté de lésion patente au niveau de l'encéphale et du testicule dans les cas où ces organes furent examinés.

F) *Moelle osseuse.*

L'examen de la moelle osseuse pratiqué sur une dizaine d'animaux n'a pas permis de mettre en évidence d'éléments anormaux.

G) *Foyer d'injection.*

Souris n° 11. — A reçu 0,16 mg. d'indium en cinq injections, et est morte le treizième jour. Le foyer d'injection forme un important placard inflammatoire.

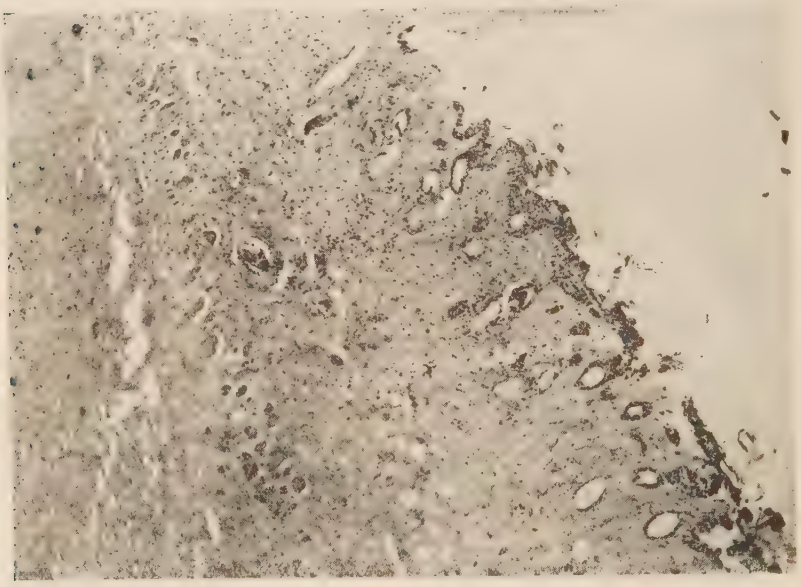
Une coupe totale de la paroi abdominale permet d'observer tous les tissus depuis le plan musculaire jusqu'à l'épithélium. On observe un épaississement énorme de la région hypodermique dû à l'existence d'un tissu ou, mieux, d'une substance nécrotique amorphe qui occupe toute l'étendue entre le plan musculaire et le revêtement épithélial. Cette zone a l'allure d'une nécrose massive entièrement amorphe ressemblant tout à fait à du caseum tuberculeux. On y distingue aussi un foyer abcédé dans lequel des pyocytes se mêlent à la substance nécrotique, à des globules rouges; sa bordure est constituée par des travées conjonctives dont les petits vaisseaux ont un endothélium très réactionnel.

Les fibres musculaires pariétales qui bordent le foyer

subissent une dégénérescence hyaline et une lyse qui les amènent à la nécrose (microphotgraphie n° 15).

Le plan musculaire plus profond est formé de fibres en dégénérescence hyaline et les espaces interstitiels sont occupés par de la sclérose collagène en voie, elle aussi, de transformation hyaline.

L'épithélium de surface fait défaut sur une grande

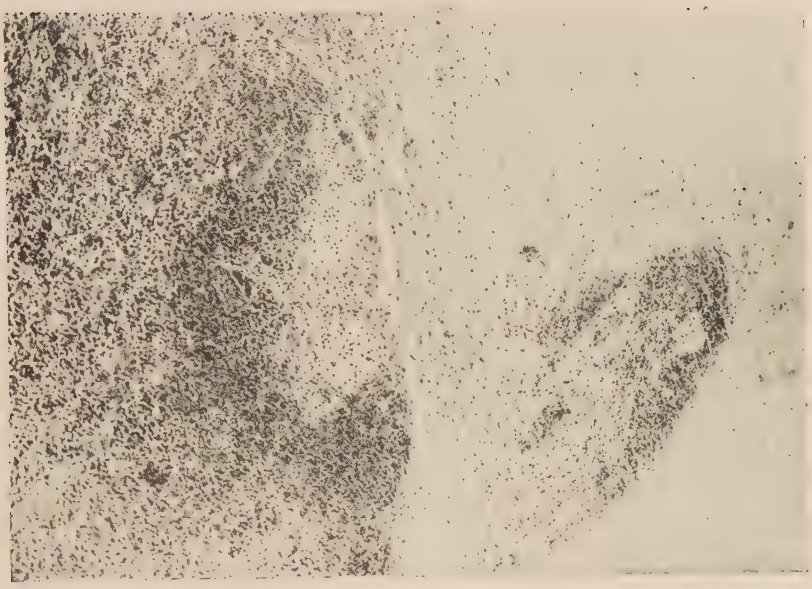


Microphotographie n° 15. — Souris n° 11. — A reçu 0,16 mg. d'indium en cinq injections. Morte le treizième jour.
Revêtement cutané au-dessous duquel le derme présente une sclérose hyaline dense.

étendue dans la partie centrale du foyer où la région papillaire du derme est entièrement transformée en un bloc sclérosé.

Dans les partie latérales, l'épithélium se montre atrophique, réduit à une ou deux couches cellulaires, tandis que parfois il est hyperkératosique.

On note donc au foyer d'injection cette nécrose hyaline qui paraît si spéciale à l'indium et qui s'accompagne d'une réaction inflammatoire (microphotographies n°s 16 et 17).



Microphotographie n° 16. Souris n° 11. — Plage de tissu située plus profondément que la précédente (microphotographie n° 15).

Microphotographie n° 17. Souris n° 11. — Plan profond de la zone abcédée, la sclérose hyaline envahissant le tissu musculaire.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

I. — L'indium, découvert par Reich et Richter en 1863, est resté jusqu'en 1934 un métal rare que seuls quelques privilégiés, allemands ou américains, avaient pu étudier. Nous assistons actuellement au début de sa production industrielle, ce qui permet de penser que son utilisation commerciale et peut-être même thérapeutique sera le fait des jours à venir lorsque les échanges seront devenus normaux.

Le travail que nous présentons est le premier en langue française traitant de l'indium sous divers aspects.

L'indium, métal du groupe de l'aluminium, dont la parenté chimique avec le zinc est très étroite, est un des éléments des plus dispersés. C'est surtout dans les blendes que sa présence est la plus constante.

Après avoir rappelé la préparation, les principales propriétés de l'indium, son emploi industriel et médical, nous avons montré qu'il n'existe pas encore de réaction de caractérisation absolument spécifique de ce métal.

La réaction de Montequi, appliquée à l'indium, est négative. La réaction de microcristallisation avec le chlorure de cœsium, présentée comme spécifique, donne avec le zinc des cristaux qu'il est parfois très difficile de différencier de ceux donnés avec l'indium; ce qui fait que le meilleur critère du métal, même en toxicologie, repose dans la simultanéité des deux caractères suivants :

— hydroxyde insoluble dans l'ammoniaque;

— précipitation en milieu acétique d'un sulfure jaune, rappelant la couleur du sulfure de cadmium.

II. — Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons mis au point trois nouvelles techniques de microdosage de l'indium.

Le métal est précipité par un excès connu de ferrocyanure de potassium. L'excès de ferrocyanure est combiné à un excès connu de sel ferrique qui est lui-même finalement titré par iodométrie. Le mode opératoire qui résoud toutes les difficultés théoriques de cette méthode est relativement simple.

Une variante permet de terminer le dosage par colorimétrie, le dosage de l'indium étant ramené à un dosage de fer que l'on fait au sulfocyanure de potassium. Nous avons utilisé le colorimètre à compensation de Leitz et le photocolorimètre de Pulfrich.

Enfin, pour simplifier ces deux méthodes, ne plus faire de titrage par double retour avec deux liqueurs dont les rapports de valeur doivent être déterminés, nous avons, une fois l'indium précipité par le ferrocyanure de potassium, oxydé l'excès de ce réactif par de l'eau de brome et terminé le dosage par la classique méthode iodométrique. Ce procédé de dosage, le plus rapide et le plus précis des trois, donne pour une prise oscillant entre 1,5 mg. et 0,40 mg. une erreur absolue qui ne dépasse pas 0,03 mg.

Ces techniques ne sont malheureusement pas spécifiques à l'indium. Elles peuvent être appliquées à tout métal donnant avec le ferrocyanure de potassium un précipité insoluble, car en fait c'est moins le dosage du métal que le dosage de l'excès de ferrocyanure que l'on réalise. Nous avons envisagé le cas du microdosage du zinc.

Enfin, nous avons rappelé l'état actuel des connaissances sur la séparation de l'indium des autres métaux.

III. — La pharmacologie de l'indium est un chapitre encore neuf et nous n'avons pu trouver que deux noms d'auteurs s'étant intéressés dans ce sens à ce métal : Von Œttingen et Hans Steidle. Ces derniers ont mis en évidence

un certain nombre de propriétés dont les plus remarquables sont : un pouvoir astringent et styptique, que l'on retrouve plus intense chez le zinc, une action hématolytique faible, une vaso-constriction légère et l'apparition d'irrégularités sur le cœur isolé de Grenouille. Il n'y a là rien de bien caractéristique et la pharmacodynamie de l'indium n'apparaît pas à première vue comme particulièrement originale.

C'est en nous inspirant de certains résultats de ces auteurs que nous avons effectué des expériences comparatives entre l'indium, l'aluminium et le zinc afin de classer ces trois métaux au point de vue toxicité.

Nous avons pu constater que pour les animaux à sang froid (poissons, Grenouille) l'indium est moins toxique que l'aluminium et le zinc. Chez les rats blancs, nous avons obtenu des résultats différents : l'indium paraît être plus nocif que l'aluminium. En ce qui concerne le zinc, la formation d'un placard nécrotique empêchant la diffusion de ce métal dans l'organisme ne nous a pas permis de conclure s'il était plus ou moins toxique que l'indium pour cet animal.

L'aluminium, d'après nos résultats, serait toujours moins toxique que le zinc.

Ces recherches nous ont permis de conclure que pour le rat blanc la dose léthale serait de 12,5 mg. d'indium par kilogramme d'animal, chiffre très inférieur à celui donné par Von Œttingen.

IV. — A la suite de notre étude sur l'intoxication expérimentale de la souris blanche par l'indium, étude faite sous l'aspect histopathologique, nous avons constaté d'importantes lésions.

Dans tous les cas, le foie, le rein et le myocarde sont atteints. Le processus est très électif car ni le pancréas, ni le testicule, ni les surrénales, ni l'encéphale ne sont touchés. Dans les formes aiguës, il s'agit essentiellement d'une dégénérescence parenchymateuse dont l'importance varie selon la rapidité de l'évolution. La lésion élémentaire propre

est une dégénérescence hyaline du protoplasma et du noyau aboutissant à la nécrose et occupant des plages plus ou moins vastes. Parfois, le noyau est atteint de dégénérescence vésiculeuse, la cellule de dégénérescence hydropique; mais on n'a jamais rencontré de dégénérescence graisseuse ou pigmentaire.

Dans le foie : le processus se distribue en petits îlots nécrotiques isolés ou reliés entre eux par des « marbrures ».

Dans le rein : la nécrose totale atteint des segments de tube, tandis qu'elle respecte davantage les tubes voisins.

Dans le myocarde : la dégénérescence hyaline des fibres musculaires est d'autant plus diffuse que la forme évolutive a été plus aiguë.

Dans les formes prolongées, les lésions dégénératives sont plus réduites, mais à partir du treizième jour la réaction mésenchymateuse s'ébauche et peut atteindre une importance considérable comme nous l'avons observé dans l'un de nos cas au dix-septième jour.

Notons enfin pour terminer que la glande sous-maxillaire est le siège de nécrose épithéliale (absente dans la parotide).

Notons aussi que plusieurs fragments de muscles striés, soumis à l'examen, étaient le siège de dégénérescence hyaline de la fibre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Auger (V.), Lafontaine (M^lle L.) et Gaspar (C.-H.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1925, **180**, 375.
2. Boirie (M^lle P.). — Contribution à l'étude chimique et toxicologique du phosphure de zinc. Thèse doct. univ. (Pharmacie), Bordeaux, 1941.
3. Bray (U. B.) et Kirschman (H. D.). — Détermination potentiométrique de l'indium. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1927, **49**, 2739.
4. Brewer (F. M.) et Baker (E.). — Sur la caractérisation de l'indium dans les minerais par le spectre à arc et sur l'association de l'indium avec l'étain et l'argent. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1936, p. 1286.
5. Clarke et Washington. — *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1922, **8**, 108. D'après Pascal : Traité de chimie minérale, 1932, t. VII, p. 455.
6. Del Campo et Cerdan. — *An. Fis. Quim.*, 1914, **12**, 80. D'après Pascal : Traité de chimie minérale, 1932, t. VII, p. 455.
7. Dennis (L. M.) et Allington Bridgman (J.). — Expériences sur la séparation de l'indium, du gallium, du zinc et de l'aluminium. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1918, **40**, 1549.
8. Erber (W.). — Dosage des iodures au moyen des sels ferriques. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1942, **128**, 161-165.
9. French (S. J.). — Une histoire de l'indium. *Journ. Chem. Education*, 1934, **2**, 270.
10. French (S. J.). — Emploi de l'indium dans les alliages fusibles. *Metal. Ind.*, New-York, 1937, **35**, n° 3, p. 106. D'après *Chimie et Industrie*, 1937, 2^e semestre, p. 900.
11. Geilmann (W.) et Wrigge (F. W.). — Dosage de l'indium et du gallium par la 8-oxyquinoléine. *Zeits. Anorg. Allgm. Chem.*, 1933, **32**, 212.
12. Giaya (S.). — Le zinc dans l'organisme humain. Thèse doct. univ. (Pharmacie), Paris, 1920.
13. Hope (H. B.), Ross (M.) et Skelly (J. F.). — Méthode rapide pour la détermination volumétrique de l'indium. *Industrial and Engineering Chemistry*, 1936, **8**, 51.

14. L'indium, nouveau métal en art dentaire. *L'Information dentaire*, 1939, n° 9, **26**, 211.

15. Isaburo Wada et Sunao Ato. — Sur la séparation et le dosage de l'indium. *Scientific Papers of the Institute of Physical and Chemical Research*, décembre 1922, vol. I, p. 57-77.

16. Jahuel (F.). — Des propriétés chimiothérapeutiques de l'indium dans la syphilis expérimentale et les maladies à trypanosomes. *Zeits. für Immunitäts Forschung*, 1940, **98**, 112, 124.

17. Kolthoff (I. M.). — Détermination iodométrique du fer. *Pharm. Weekblad*, 1921, **58**, 1510. D'après *Chem. Abst.*, 1922, **16**, 395.

18. Kolthoff (I. M.). — Dosage direct du zinc avec le ferrocyanure de potassium en employant la diphényl-benzidine comme indicateur. *Chem. Weekblad*, 1927, 203. D'après *Chem. Abst.*, 1928, **21**, 23.

19. Koninck (L. L. de) et Prost (M.), cités par Denigès, Chelle et Labat. — Chimie analytique, t. I, p. 786.

20. Komarowsky (A. S.) et Poinektoff. — Sur une réaction sensible à la touche de l'indium. *Mikrochem.*, 1935, **16**, n° 2, 227-232.

21. Lang (R.). — Dosage du zinc par iodométrie. *Zeits. für Anal. Chem.*, 1939, **79**, 161. D'après *Journ. Pharm. et Chimie*, 1931, **13**, 498.

22. Levaditi (C.), Bardet (J.), Tchakirian (A.) et Vaisman (A.). — Propriétés thérapeutiques de l'indium dans les trypanosomiases et la syphilis expérimentale. *C. R. Acad. Sc.*, **194**, 325-327.

23. Levaditi (C.) et Lepine (P.). — Etude de quarante-cinq éléments du point de vue de leurs propriétés curatives dans les spirilloses, la syphilis et les trypanosomiases. *C. R. Acad. Sc.*, **193**, 404-406.

24. Lopez Lomba. — Thèse doct. Médecine, Paris, 1922.

25. Low (A. H.). — Technical methods of analysis. New-York, 1911.

26. Martini (A.). — *Mikrochem.*, 1928, **6**, 28, 33. D'après *Chem. Abstr.*, 1928, **4**, 3858.

27. Mathers (F. C.). — Séparation du fer et de l'indium. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, **30**, 209-211. D'après *Bull. Soc. Chim.*, **4**, 1166.

28. Mathers (F. C.) et Prichard (C. E.). — Séparation du fer et et de l'indium par le cupferron. *Proc. Indiana Acad. Sc.*, 1934, **43**, 125.

29. Mohr. — Dosage du fer par iodométrie. Ann. 105, 1858, 53. D'après L. L. de Koninck : Chimie analytique, 3e édit., t. II, p. 373.

30. Montequi Diaz de Plaza (Ric.). — Le mercurisulfocyanate

cuivrique zincique et ses applications. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1923, 76.

31. Mousseron (M^me^ M.). — La microanalyse du fer et du zinc. Thèse doct. univ. (Pharmacie), Montpellier, 1932.
32. Moser (L.) et Siegmann (F.). — Sur le dosage de l'indium et son isolement. *Sitzungsberichte*, 1929, 138 II B.
33. Von Œttingen (W. F.). — Notes sur la toxicologie et la pharmacologie de l'indium. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **29**, 1188-1193.
34. Pietsch (E.) et Roman (W.). — Recherche de faibles quantités d'indium, de gallium et de thallium. *Zeits. Anorg. Allg. Chem.*, 1934, **220**, n° 2, 219-224.
35. Putnam (P. C.), Roberts (E. J.) et Selchow (D. H.). — Contribution à la minéralogie. *Amer. Journ. of Science*, 1928, 423.
36. Raub (E.). — Dépôt électrolytique de l'indium et des alliages argent-indium. D'après *Chimie et Industrie*, 1939, 1^er^ semestre, 1112.
37. Reich et Richter. — *J. Prakt. Chem.*, 1863, **89**, 441; et *Bull. Soc. Chim.*, 1864, **2**, 442.
38. Reid (C.). — L'indium. *Chemistry and Industry*, 1939, **8**, 837.
39. Royer (G. L.). — Microméthodes de dosage de l'indium. *Ind. Eng. Chem.*, 1940, **7**, 439.
40. Sahyun (M.) et Feldkamp (R.). — Dosage du zinc en biologie. *Journ. Biolog. Chem.*, 1936, **116**, 555-562.
41. Sautet (J.). — Etude d'un spirochète du groupe *S. P. Hispanicum* de Buen, agent causal de la fièvre récurrente libano-syrienne. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, juin 1941, **19**, n° 2, 240-247.
42. Steidle (H.). — Etude sur la pharmacologie de l'indium. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1933, **173**, 458.
43. Treadwell. — Manuel de chimie analytique. 1943, **2**, 628.
44. Urbain (G.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1909, **149**, 602.
45. Vignoli (L.) et Merland (R.). — Le zinc en microanalyse. *Médecine tropicale*, 1944, **2**, 130.
46. Vignoli (L.) et Merland (R.). — Une nouvelle méthode de microdosage du zinc. *Communication Soc. Pharm. Montpellier*, 1^er^ mai 1944.
47. Vignoli (L.), Poursines (Y.), Ollivier (H.) et Merland (R.). — Etude histopathologique de l'intoxication expérimentale par l'indium sur la souris blanche. *C. R. Soc. Biol.* (Marseille), juin 1944.
48. Winckler. — *Journal für prakt. Chem.*, t. XCIV, p. 1. D'après *Bull. Soc. Chim.*, **3**, 282; **6**, 110; et **9**, 207.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 1
INTRODUCTION 3

PREMIÈRE PARTIE

Généralités sur l'indium, sa caractérisation micro-chimique.

CHAPITRE PREMIER. — Minerais à indium, extraction 7
CHAPITRE II. — Propriétés et usages de l'indium 12
CHAPITRE III. — Réaction de caractérisation de l'indium 19

DEUXIÈME PARTIE

Microanalyse de l'indium.

CHAPITRE PREMIER. — Trois nouvelles méthodes de microdosage du zinc 23
CHAPITRE II. — Dosage de l'indium 43
CHAPITRE III. — Séparation de l'indium des autres métaux .. 52

TROISIÈME PARTIE

Pharmacologie de l'indium.

CHAPITRE PREMIER. — Toxicité comparée de l'indium 57
CHAPITRE II. — Principales propriétés pharmacodynamiques de l'indium 74

QUATRIÈME PARTIE

Etude histologique des lésions produites expérimentalement par l'indium.

CHAPITRE PREMIER. - Protocole opératoire 77
CHAPITRE II. — Constatations cliniques et hématologiques 81
CHAPITRE III. — Constatations anatomo-pathologiques 86

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS 117
BIBLIOGRAPHIE 121

Bordeaux. — Imp. E. DROUILLARD, 3, place de la Victoire. — N° 31.2174

QUESTIONS POSÉES PAR LA FACULTÉ

LA THÉRAPEUTIQUE HÉPATIQUE MÉDICAMENTEUSE AUX COLONIES

Lu et approuvé :
Le Président du jury,
L. VIGNOLI.

Vu et approuvé :
Le Doyen,
L. CORNIL.

Vu et permis d'imprimer :
Marseille, le 20 mai 1944.
Le Recteur :
Pour et par ordre,
le Doyen, L. CORNIL.